

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1935 - N° 16

Les Idées Modernes sur les Fièvres Récurrentes

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 Mai 1935

PAR

SAUTEREY Pierre

né le 4 Octobre 1908 à Zemmora (Dép. d'Oran)

MEMBRES DU JURY

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie Médicale	} <i>Président</i>
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie.....	
LOMBARD, Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie.....	
LACROIX, Agrégé (Médecine).....	

Jury

IMP. F. MICHAUD

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1904 - N° 13

Les Idées Modernes sur les Fièvres Récurrentes

Les Idées Modernes

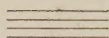
sur les Fièvres récurrentes

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1935 - N° 16

Les Idées Modernes sur les Fièvres Récurrentes



THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 Mai 1935

PAR

SAUTEREY Pierre

né le 4 Octobre 1908 à Zemmera (Dép. d'Oran)



MEMBRES DU JURY

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie Médicale	<i>Président</i>
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie.....	} <i>Jury</i>
LOMBARD, Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie.....	
LACROIX, Agrégé (Médecine).....	

IMP. F. MICHAUD

UNIVERSITÉ D'ALGER

DOYEN
 Doyen Honoraire
 Assesseur

MM. LEBLANC (*, , I. U).
 HERAIL (*, I. U).
 PINOY (*, I. U).

PROFESSEURS

Clinique médicale
 Clinique Gynécologique.....
 Clinique chirurgicale
 Botanique et matière médicale.....
 Clinique médicale et hygiène infantile
 Médecine légale.....
 Clinique obstétricale et puériculture
 du 1er âge
 Anatomie
 Thérapeutique
 Clinique chirurgicale infantile et d'oto-
 rhinopédie
 Chimie biologique et médicale.....
 Pharmacie
 Microbiologie et cryptogamie.....
 Pathologie générale et clinique psychi-
 atriq ue
 Physique médicale
 Anatomie pathologique
 Clinique des maladies des pays chauds
 des maladies syphilitiques et cutanées
 Parasitologie et zoologie médicale ..
 Physiologie
 Histologie et Embryologie
 Chimie générale pharmaceutique et
 toxicologie
 Clinique ophtalmologique
 Hygiène, hydrologie et climatologie .

AUBRY (O. *, *, I. U).
 CABANES (*, *, I. U).
 COSTANTINI (*, *, I. U).
 FOURMENT (A. U. O. U).
 GILLOT (I. U).
 GIRAUD (O. *, *, I. U).

LAFFONT (*, *, I. U).
 LEBLANC (*, *, I. U).
 LEBON (*, *, A. U).

LOMBARD (*, *, I. U).
 MAILLARD (*, I. U).
 MUSSO (I. U).
 PINOY (*, I. U).

POROT (I. U).
 PORTES (*, I. U).
 POUJOL (*, I. U).

RAYNAUD (*, *, I. U).
 SENEVET (*, I. U).
 TOURNADE (O. *, *, I. U).
 WEBER (*, *, I. U).

WUNSCHENDORFF (I. U).
 N...
 N...

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (*, *, A, U) agrégé (Histologie)

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (*, I, U).

M. HERAIL (*, I, U).

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino laryngologie.....

H. ABOULKER (*, *, A. U).

AGREGES

Médecine
 Histologie.....
 Chirurgie
 Accouchements.....
 Médecine
 Chirurgie.....
 Anatomie pathologique.....
 Anatomie
 Chimie médicale
 Histoire naturelle pharmaceutique.....
 Physiologie

MM. BENHAMOU(*, *, A. U).
 COURRIER (*, *, A. U).
 DUBOUCHER (I. U).
 FERRARI (I. U).
 HOUEL (*, *, A. U).
 LACROIX (A. U).
 MOGGI (*).
 MONTPELLIER (I. U).
 RIBET (*, A. U).
 N...
 N...
 N...

AGREGE LIBRE

Physiologie M. BATTEZ

Nota. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



A LA MEMOIRE
DE MON PERE ET DE MON GRAND-PERE

A MA MERE ET MA GRAND'MERE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON ONCLE ET MA TANTE

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SENEVET

A qui je dois le sujet de ce travail et de précieux conseils dans son élaboration.

A MES MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur PINOY

Monsieur le Professeur LOMBARD

Dont j'ai apprécié tout le dévouement et l'affectueuse sollicitude en de douloureux instants.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur agrégé LACROIX

A MES MAITRES

Messieurs les Professeurs

COSTANTINI et LEBON

A Messieurs les Docteurs

MARCHIONI et CHEVAUX

Qui tous firent tant pour mon
père et à qui j'exprime ma déféren-
le gratitude,

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES
HOPITAUX

A MES AMIS LES DOCTEURS :

MAIRE, BIANCARDINI, DUPUY et RAYNAL

Je dédie cette thèse.

Introduction

La question des fièvres récurrentes est redevenue d'actualité ces temps derniers avec les travaux de SADI DE BUEN, puis de CHARLES NICOLLE et ANDERSON.

La clinique n'a guère fait d'acquisitions nouvelles en dehors de la découverte, au cours de la maladie, d'une phase nerveuse qui ne modifie cependant pas sensiblement les descriptions antérieures à 1920.

Les côtés épidémiologique et biologique, auxquels nous nous sommes limité, ont, par contre, largement bénéficié des travaux modernes. Il nous a paru intéressant, sur les conseils de notre maître Monsieur le Professeur SENEVET, de procéder à une revue générale des notions récemment acquises en essayant d'en dégager les rapports des diverses spirochétoses récurrentes entre elles d'abord, avec l'homme ensuite.

Nous avons divisé notre travail en deux parties. La première comporte un rappel historique aussi impartial et détaillé que possible sur l'importante contribution apportée par l'Afrique du Nord à la connaissance des fièvres récurrentes.

La seconde, qui situe nos connaissances actuelles sur les différents virus récurrents pour l'homme, leurs agents transmetteurs et leur ré-

servoires, a pu bénéficier de la riche documentation de la bibliothèque de l'Institut Pasteur d'Algérie grâce à l'obligeance de Monsieur le Docteur PARROT à qui vont tous nos remerciements.

PREMIERE PARTIE

Les Fièvres Récurrentes
de 1843 à 1926

Les Fièvres Récurrentes

de 1843 à 1926

La fièvre récurrente, fièvre à rechutes, fièvre de famine, typhus récurrent, relapsing fever des Anglais, rückfallfieber des Allemands, est une maladie contagieuse et épidémique, caractérisée cliniquement par des accès fébriles de cinq à sept jours, suivis d'une période d'apyrexie de même durée.

Les principaux traits de cette affection se retrouvent dans certaines descriptions Hippocratiques, mais il faut arriver à BARKER en 1741, RUTTY en 1770, pour en avoir une description clinique assez précise. CHEYNE à leur suite décrit d'une manière évidente la fièvre à rechutes. HILDENBRAND et d'autres auteurs allemands dans leurs œuvres sur le typhus des armées en campagne donnent à penser qu'ils l'avaient également observée.

Ces remarques et ces observations étaient oubliées et n'avaient pas suffi à attirer l'attention lorsque les épidémies de Grande Bretagne de 1840 à 1850 dirigèrent fortement les idées sur cette maladie considérée jusqu'alors comme une forme de typhus exanthématique, ou encore, les avis étant très partagés, comme une forme spéciale de paludisme « dont l'accès de chaleur se prolongeait outre mesure ».

CRAIGIE et HENDERSON, en 1843, émirent l'avis que l'on se trouvait bien en présence d'une entité morbide, pouvant, à l'inverse du paludisme, se transmettre par contagion et identifièrent l'épidémie de 1843 à celles qui avaient été observées antérieurement en Irlande en 1800-1801 puis 1817-1819.

Après eux, GRIESENGER étudie la nouvelle maladie en Egypte et dès 1851 confirme la conception de CRAIGIE et HENDERSON. THOLOZAN la retrouve en 1855 lors de l'expédition de Crimée et partage des vues de GRIESENGER. En 1868, OTTO OBERMEIER remarque des filaments mobiles dans le sang des malades atteints de fièvre récurrente mais ne publie sa découverte qu'en 1873, après que DAVAINÉ eût identifié le bacille du charbon : Ainsi, la fièvre à rechutes se trouve être la première maladie dont on ait, chez l'homme, isolé le germe pathogène.

La découverte de ce « Spirille » fut rapidement confirmée par de nombreux observateurs et bientôt l'expérimentation réalisa la transmission de la maladie au singe (CARTER, KOCH, METCHNIKOFF).

A peu près à la même époque, en 1857, lors de son voyage en Afrique du Sud Portugaise, LIVINGSTONE parle d'une maladie humaine qu'il nomme « Human tick disease » et qui, transmise par certaines tiques, paraît s'apparenter à la fièvre récurrente d'Europe. HEINDE en 1892 fait les mêmes observations et CHRISTY décrit dans L'Ouganda une maladie des nègres transmise par une tique particulière : *Ornithodoros moubata*.

COOK, HODGES et ROOS en 1904, NABARRO en 1905 établissent qu'il s'agit d'une fièvre ayant l'as-

nect et l'évolution clinique de la fièvre récurrente européenne, constatation qui se trouve renforcée lorsque ROOS et MILNE décèlent dans le sang des malades un « spirille » morphologiquement analogue à celui découvert par OBERMEIER.

Au Congo, HUNDEE observe en 1892 la fièvre récurrente mais c'est à DUTTON et TODD que l'on doit la découverte du spirille de la récurrente congolaise appelé : *Spirochaeta duttoni* en la mémoire de DUTTON qui succomba à la suite d'une infection occasionnée par ses recherches sur l'agent pathogène de cette maladie.

Les auteurs anglais démontrent ensuite la transmissibilité de cette affection par « *Ornithodoros moubata* » jouant le rôle d'hôte intermédiaire et son inoculabilité au singe ; puis KOCH après BRUCKNER et VERNER précise les caractères de la fièvre africaine et du spirochète qui en est la cause.

Ainsi, aux environs de 1908, on savait qu'il existait :

UNE FIEVRE RECURRENTE DUE AU SPIROCHAETA OBERMEIRI ou à ses variétés, à répartition géographique mondiale et à agent de transmission inconnu.

UNE FIEVRE RECURRENTE DUE AU SPIROCHAETA DUTTONI, localisée à l'Afrique Centrale et transmise par la tique *Ornithodoros moubata*.

Restait à découvrir l'agent transmetteur de la récurrente mondiale.

C'est là une découverte essentiellement nord-africaine et nous nous devons de rappeler au

moins brièvement les travaux accomplis dans notre pays.

La fièvre récurrente qui sévit sans doute depuis fort longtemps en Afrique Mineure y fut reconnue par ARNOULT en 1866 lors de l'épidémie du pénitencier d'Aïn El-Bey. A sa suite BILLET décèle en 1902 dans le sang d'un indigène algérien un spirochète semblable à celui d'OBERMEIER, mais ce cas observé à Constantine est resté isolé. En 1904 GUERARD, FRIANT et CORNET relatent une épidémie de fièvre récurrente observée sur le territoire de la commune mixte de La Calle et rapportent les observations de cinq malades dont trois ont présenté des spirochètes visibles. Ils constatent de plus que cette épidémie vient de Tunisie où l'affection a d'ailleurs été signalée dès 1903 par le médecin militaire LAFFORGUE.

SOULIÉ et GARDON retrouvent ensuite la maladie aux côtés du typhus exanthématique lors de la terrible épidémie de 1908.

A ce moment SERGENT et FOLEY signalent une épidémie de fièvre récurrente dans le sud oranais, épidémie qui dura de 1907 à 1910 et comprit quarante deux cas tous suivis de guérison ; ils en font une complète et minutieuse étude épidémiologique, étiologique, clinique ; ils rapprochent la récurrente du sud oranais de la récurrente européenne et isolent un spirochète qu'ils nomment : *Spirochaeta berbera*.

En 1910, nouvelle épidémie, algéroise cette fois, bien étudiée par LEMAIRE qui dès ce moment fait remarquer l'état de malpropreté des sujets malades lesquels, par ailleurs, présentent de nombreux parasites et d'évidentes lésions de grattage.

L'hiver de 1911 voit une seconde épidémie algéroise, et SERGENT, FOLEY et GILLOT, après avoir soigneusement étudié la maladie, concluent à sa transmission par le pou.

Cette même année BLAIZOT et GOBERT retrouvent l'affection à Tunis où CONSEIL l'avait observée en 1907 à l'hôpital musulman ; puis c'est l'épidémie de 1912 qui devait servir de champ d'expérience à Ch. NICOLLE et ses collaborateurs et leur permettre de compléter heureusement les travaux de leurs collègues algériens : SERGENT FOLEY et GILLOT, en expliquant le mécanisme de la transmission du virus récurrent par le pou.

Jusque là, l'hypothèse du rôle d'un insecte dans la transmission de la maladie avait sans doute été soutenue, mais les travaux étaient négatifs ou même contradictoires. Sur la nature de l'insecte incriminé toutes les opinions ont cours : ce sont d'abord la puce et la punaise et TICTIN dès 1897 produit des expériences positives de transmission du virus à des singes, non par piqûres, mais par inoculation de contenus digestifs ou par broyage au niveau de la peau scarifiée, de punaises fraîchement nourries sur les malades. Dès la quarante huitième heure toutefois, ces essais sont voués à l'insuccès. KARLINSKY en 1912 affirme la survie du spirochète chez la punaise trente jours après le repas infectant, mais cette opinion, malgré l'autorité de SCHAUDINN qui s'y serait rattaché tombe rapidement devant les résultats négatifs publiés par CHRISTY (1902), BREINL, KINGHORN et TODD (1905), NUTTALL, qui expérimentant avec le *Spirochaeta duttoni*, puis le *Spirochaeta obermeiri*, constate que les spirochètes ne survivent

pas plus de sept heures dans le tube digestif des punaises. Après cet insecte, DONITZ soupçonne l'*Argas* mais SHELLACK échoue sur le rat avec *Argas reflexus* et l'on s'en tient là.

Le pou du corps est à son tour incriminé par MACKIE en 1908, par GRAHAM-SMITH qui en 1909 réussit à infecter le singe par inoculation du broyat de poux prélevés sur des malades atteints de fièvre récurrente. Après ces auteurs, le pou est encore mis en cause par BOUSFIELD mais il faut arriver à SERGENT et FOLEY pour avoir toute la rigueur scientifique désirable.

SERGENT et FOLEY d'abord, puis les mêmes avec la collaboration de GULLOT, s'attachent à cette question de 1907 à 1911. Lors d'une épidémie du sud oranais, puis d'une autre algéroise, ils arrivent en procédant méticuleusement à éliminer successivement la puce, la punaise, l'argas pour ne conserver qu'une hypothèse : le pou. Ils réussissent à transmettre la maladie à l'homme au moyen de couvertures contenant des poux prélevés sur des malades, puis publient des inoculations positives par injection au singe du broyat de ces mêmes poux. Le rôle du pou était ainsi démontré mais le mécanisme de transmission de la maladie demeurait mystérieux, la piqure de ce parasite ne s'étant jamais montrée infectante entre les mains de ces auteurs.

C'est à Ch. NICOLLE et ses collaborateurs qu'il appartenait de préciser ce dernier point ; ils découvrent l'évolution du spirochète chez le pou, décrivent le mode de transmission naturel du virus, expliquant du même coup « l'opposition constatée entre les résultats de l'observation épi-

démiologique et les échecs de transmission par piqure de pou ».

Puis les mêmes auteurs constatent l'hérédité de l'infection chez le pou.

Un fait malgré tout restait d'explication malaisée : NICOLLE et ses amis avaient remarqué qu'en Afrique du Nord tout au moins, les épidémies de fièvre récurrente étaient toujours à point de départ pré-saharien, c'était là sans doute que résidait le véritable réservoir de virus. Ils essaient de le mettre en évidence mais échouent dans des expériences qu'ils jugent cependant insuffisantes. « Force nous est donc de conclure, au moins jusqu'à nouvel ordre et malgré nos scrupules exprimés que la conservation du virus spirillaire dans la nature semble être assurée par la seule infection héréditaire du pou ».

Entre temps avait été observée en Colombie, d'abord par FRANCO en 1907, puis par ROBLEDO en 1909 une fièvre récurrente typique qui fut ensuite retrouvée au Venezuela par PINO-POU, C. J. BELLO et TEJERA et dont l'agent causal s'apparentait morphologiquement au spirochète de la récurrente mondiale et de la fièvre des tiques africaine.

L'agent vecteur du virus : *Ornithodoros venezuelensis* est assez voisin d'*Ornithodoros talaje* incriminé pour des raisons épidémiologiques par FRANCO, ROBLEDO, BELLO. Le rôle d'*Ornithodoros venezuelensis* établi expérimentalement par TEJERA se trouve postérieurement confirmé par BRUMPT qui démontre ensuite l'hérédité de l'infection chez cette tique et note en outre, la sensibilité au virus vénézuélien du rat et de la souris qui peu-

vent, pense t-il, à côté de l'homme, principal réservoir de virus, jouer un certain rôle dans sa conservation.

Le rôle d'*Ornithodoros talaje* comme vecteur naturel du spirochète vénézuélien et ensuite établi.

Ceci nous mène aux environs de 1921 ; il est alors classique de considérer deux groupes de fièvres récurrentes :

D'UNE PART, UN GROUPE DE FIEVRES TRANSMISES PAR ACARIENS :

Fièvres des tiques du centre de l'Afrique dont l'agent causal est : *Sp. duttoni* et l'agent vecteur naturel *O. moubata*.

Fièvre récurrente du Venezuela dont l'agent causal est *Treponema venezuelense* et les vecteurs naturels *O. venezuelensis* et *O. talaje*.

Fièvre récurrente de Perse due à *Sp. persica* (DSCHUNKOWSKY 1912), dont l'agent vecteur est une tique qui reste à préciser.

D'AUTRE PART, UN GROUPE DE FIEVRES TRANSMISES PAR POUX

Dont l'agent pathogène est *Spirochaeta obermeieri* ou ses variétés.

Spirochaeta novyi (SHELLACK 1907)

« *carteri* (MANSON 1907)

« *berbera* (SERGENT et FOLEY 1910)

« *aegypta* (GONDER 1914)

Les ouvrages classiques traitent séparément des deux groupes qui n'ont de point commun que leurs agents pathogènes morphologiquement identiques. Leur répartition géographique par contre,

leurs agents transmetteurs si éloignés, leurs manifestations cliniques même, différentes d'un groupe à l'autre, les séparent nettement et justifient pleinement cette division en deux groupes indépendants.

En 1926 la question des fièvres récurrentes reparait avec la communication à l'académie de médecine par le professeur BRUMPT d'une note de SADI DE BUEN relatant des faits intéressants et nouveaux. Lors de sa découverte de la fièvre récurrente en Espagne, ce dernier auteur met tout naturellement en cause le virus européen, mais bientôt, recherchant soigneusement la présence de poux chez ses malades, il s'aperçoit que la plupart n'en ont pas ou n'en ont que très peu. Quand il peut prélever quelques rares poux sur des fébricitants, S. DE BUEN ne parvient jamais à y mettre le spirochète en évidence. Bien plus, s'il nourrit ces parasites sur un paralytique général présentant des spirochètes dans son sang périphérique, donc infectant à coup sûr, ceux-ci ne s'infectent pas. Broyés et inoculés au rat, ces poux ne déterminent aucune manifestation morbide chez cet animal. Du même coup s'explique cette donnée de l'observation épidémiologique : l'absence de cas nouveaux malgré l'abondance des poux dans certaines familles où malades et sujets sains vivent en complète promiscuité.

La maladie atteint surtout l'homme et plus particulièrement l'ouvrier agricole pendant la saison où il travaille aux champs. C'est donc de ce côté que devaient s'orienter les recherches.

En 1924 ORTEGA et ZAROMANO étudiant une nouvelle épidémie de fièvre récurrente espagnole con-

firmement les précédentes conclusions de S. DE BUEN relatives au rôle du pou et de plus, remarquent que dans les porcheries, où se rencontrent en grand nombre des « *chunchorròs* », se déroule une épizootie parallèlement à cette épidémie. Ils précisent ce point, et font ressortir que la plupart des malades vivaient au contact des porcs. A leur suite S. DE BUEN s'attache à cette donnée et dans un cas apprend que son malade a été piqué « quatre ou six jours auparavant par un « *chinchorro* », ornithodore voisin sinon superposable à *Ornithodorus maroccanus*.

Par la suite cet auteur se livre à une étude très complète de la maladie et de ses conditions étiologiques dont il tire les conclusions suivantes :

— Il existe en Espagne une fièvre récurrente différente de la fièvre d'Europe, laquelle n'a jamais été retrouvée en Espagne jusqu'à ce jour du moins.

— La fièvre espagnole qui s'apparente cliniquement à la fièvre des tiques africaine est, comme cette dernière, transmise par un ornithodore qui a été trouvé naturellement infecté.

— Cette tique n'est pas un simple vecteur mécanique de virus, le spirochète y passe par un cycle évolutif analogue à celui de *Spirochaeta duttoni* chez *Ornithodorus moubata*.

— L'agent de la maladie : *Treponema*, *Borrelia hispanicum* semble voisin de *Spirochaeta duttoni*.

— Le porc à qui le sort de l'Ornithodore paraît surtout lié ne saurait être mis en cause comme réservoir de virus, pas plus que le pou comme agent de transmission.

La découverte en Europe d'une fièvre à tiques supprimait d'un seul coup les limites géographiques assignées aux récurrentes et jusque là respectées. L'existence en Espagne, terme naturel entre l'Europe et l'Afrique, d'une fièvre transmise par Acariens prouvait que les deux groupes de récurrentes empiétaient l'un sur l'autre. NICOLLE pensa que ces rapports de voisinage cachaient sans doute une fusion plus intime et se mit au travail.

Déjà en 1912, lorsqu'il eut précisé avec ses collaborateurs BLAIZOT et CONSEIL le rôle du pou dans la transmission de la fièvre récurrente en montrant l'évolution du virus chez cet invertébré, puis établi l'hérédité de l'infection chez le pou, NICOLLE ne jugeait pas clairement expliqués la genèse des épidémies de fièvre récurrente et le mode de conservation du virus dans la nature. « L'infection héréditaire chez le pou, écrivait cet auteur, est donc possible, mais elle n'est pas de règle et nous ignorons, lorsqu'elle se réalise, par quel mécanisme, le pou né d'infectés peut transmettre la spirillose à l'homme ».

Ce doute se trouvait accru par l'observation de la constance du point de départ pré-Saharien des épidémies de l'Afrique mineure, et pourtant, le pou ne trouvait pas dans ces régions arides de conditions particulièrement favorables à sa biologie.

Formulant une hypothèse hardie, NICOLLE se demanda s'il n'existait pas, en bordure du désert, un invertébré capable de transmettre à l'occasion la maladie, le pou étant le propagateur des épidémies. Sachant qu'*Ornithodoros moubata* trans-

met en Afrique Centrale une spirochétose humaine, NICOLLE soupçonne *Ornithodoros savignyi* qui ne diffère du premier nommé que par la présence d'yeux. Il expérimente avec cette tique qui s'avère incapable de transmettre le virus tunisien. NICOLLE et ses collaborateurs n'en abandonnent pas pour cela leurs idées, allant même de l'avant, ils invitent les chercheurs des différents pays à s'orienter vers une fièvre mixte, transmise à la fois par poux et ornithodores, qui doit exister quelque part dans le monde comme terme de transition entre deux groupes d'affections sans doute différentes dans le détail, mais de parenté très proche sinon de même origine.

La découverte de S. DE BUEN allait leur fournir l'occasion de justifier ces idées.

Reprenant les expériences de ce dernier auteur, NICOLLE pensa que l'échec d'une unique tentative n'impliquait pas nécessairement le rejet définitif du rôle occasionnel de cet invertébré dans la transmission de la maladie, d'autant que S. DE BUEN s'était adressé à un animal réactif très éloigné de l'homme : le rat. NICOLLE et ses collaborateurs inoculent le singe avec des broyats de poux nourris sur un macaque préalablement infecté par piqûres d'Ornithodores provenant d'Espagne et déterminent chez le premier nommé une fièvre récurrente typique.

Ainsi les idées émises par Ch. NICOLLE en 1912 recevaient quatorze ans plus tard une éclatante confirmation ; la preuve expérimentale était désormais faite qu'un virus récurrent pouvait être transmis à la fois par tiques et par poux et cette découverte, tout en ouvrant de nouvelles voies

aux chercheurs, éclairait singulièrement le passé. Le pou, agent de transmission fortuit de la récurrente espagnole n'est sans doute voué à ce rôle secondaire uniquement du fait de sa rareté relatives dans les régions où la maladie s'observe, compte tenu de l'abondance des ornithodores.

Que les proportions s'inversent, les contacts entre poux et spirochètes devenus plus fréquents faciliteront une commune et réciproque adaptation du virus à son nouvel hôte. Dès lors, l'affection ne sera plus strictement limitée aux gîtes à ornithodores et, n'étant plus sous l'étroite dépendance de la tique, pourra avec le pou prendre un essor nouveau et devenir épidémique.

La grave épidémie de fièvre récurrente, qui, de 1922 à 1926 sévit au Soudan Français, montre bien qu'il ne s'agit pas là de pures vues de l'esprit. NOGUE et le médecin inspecteur RIGOLLET ont parfaitement établi que cette épidémie, manifestement propagée par le pou, était bien le fait d'un virus indigène et non pas étranger, importé, ainsi qu'il l'a été prétendu, par les troupes noires de retour dans leur pays.

Et quand bien même cela serait, pourquoi ne pas admettre pour le virus de Dutton, d'ailleurs voisin de l'espagnol, la possibilité d'une analogue adaptation au pou ? MATHIS a du reste donné la preuve expérimentale de cette éventualité en adaptant, dans une certaine mesure tout au moins, le *Spirochaeta duttoni* au pou.

Mais, pour NOGUE, il n'est pas de place au doute ; les troupes noires incriminées n'ont pas semé la maladie dans les ports qu'elles ont successivement touchés. Bien plus, un petit foyer de ré-

currente à virus différent du virus Dutton, comme si ce dernier voulait ainsi extérioriser son adaptation à son nouvel hôte, avait déjà été observé à Ouakim quelque temps avant que les troupes n'atteignissent Kouroussa.

Si cette dernière localité a paru être le point de départ de l'expansion épidémique, il faut en chercher la cause dans la rapide propagation du virus trouvant chez ces soldats fatigués et couverts de vermine des conditions de développement exceptionnellement favorables.

Ces données nous autorisent, croyons-nous, à écrire que la récurrente à tiques, maladie endémique, risque fort de se généraliser dans un avenir plus ou moins proche. A la faveur d'une bonne adaption de son virus au pou, il se peut qu'elle quitte le sol africain auquel elle est actuellement liée par les tiques pour prendre une expansion mondiale.

Pour NICOLLE cette éventualité est d'autant plus probable qu'elle a un précédent : à l'origine, uniquement transmis par l'ornithodore, le spirochète récurrent mondial ne se serait adapté au pou qu'après l'avoir incidemment parasité ; puis l'adaptation devenant de jour en jour meilleure, a atteint à un certain moment la perfection et dès lors la maladie ne s'est plus transmise que par lui. Lié au pou donc à l'homme dans tous ses déplacements, le spirochète a pu très rapidement gagner les différents points du globe où on le retrouve aujourd'hui, et ainsi s'expliquerait qu'une maladie sans doute originaire d'Afrique ait pu prendre une répartition mondiale.

DEUXIEME PARTIE

Les Idées Modernes



Le Virus

GENERALITES,

Les spirochètes sont des êtres fins, spiralés, se mouvant par rotation autour d'un axe virtuel. Ils appartiennent à un groupe bien défini qui comprend des espèces saprophytes, des parasites des tissus tels que le tréponème de la syphilis et enfin les spirochètes sanguicoles possédant un cycle à deux phases, dont l'une se passe chez un vertébré, l'autre chez un arthropode. C'est dans ce dernier groupe que se rangent les spirochètes récurrents.

Examinés à l'état vivant, à l'ultra microscope qui constitue le meilleur moyen de les déceler aussi bien dans les tissus du vertébré que dans le liquide coelomique de l'insecte, les spirochètes apparaissent constitués par sept à huit tours de spire très serrés.

Sur frottis, ils se présentent distendus, n'offrant plus que deux ou trois larges ondulations.

Le *Spirochaeta duttoni* serait peut-être légèrement plus long et plus large que le *Spirochaeta obermeiri*, mais on peut dire que, d'une façon générale les spirochètes ont de 20 à 30 m/m de long sur une épaisseur de 1 m/m.

Les spirochètes sont des êtres mobiles, pouvant indifféremment se déplacer en avant ou en ar-

rière et susceptibles de conserver assez longtemps cette motilité même en dehors du milieu sanguin.

Leur mode transversal de division, définitivement reconnu, les rapproche des bactéries.

Ajoutons encore que ces organismes traversent des bougies assez fines et que les procédés de coloration applicables aux spirochètes en général valent également pour les spirochètes récurrents.

CULTURE DES SPIROCHETES RECURRENTS

La culture de ces organismes est d'une sérieuse difficulté, toutefois les derniers travaux de LAPIDARI et HELEN SPARROW, l'ont en partie simplifiée. Les auteurs se basent sur les données suivantes :

— « Anaérobiose obtenue, en présence d'albumine coagulée, dans des tubes étroits et longs, la surface du milieu étant recouverte d'huile de vaseline.

— Milieu contenant des albumines, non dénaturées, de sérum frais dans des solutions physiologiques.

— Présence dans ce milieu de sang, de morceaux d'organes frais ou de tissus embryonnaires.

— Vérication soigneuse de la concentration en ions hydrogène qui joue un rôle important dans la culture de ces délicats microorganismes ».

UNGERMAN, sur ces bases, avait décrit un milieu qui fournit d'assez bons résultats. HELEN SPARROW et LAPIDARI l'ont modifié en y remplaçant la solution physiologique de RINGER par le bouillon

d'HARTLEY, plus nutritif. Les résultats ont été meilleurs, donnant un développement plus abondant des spirochètes.

Le milieu liquide de SETTE, modifié en y remplaçant le bouillon lactosé par celui d'HARTLEY semble donner de moins bons résultats ; les spirochètes y vivent bien mais les repiquages n'y sont guère possibles.

La culture des spirochètes récurrents a permis à HELEN SPARROW et LAPIDARI de faire d'intéressantes constatations. Certaines espèces de spirochètes ne se comportent pas toujours de façon identique ; une même espèce fournit certaines fois des cultures très claires ou au contraire très abondantes et dans ce dernier cas, il arrive souvent que les repiquages soient très pauvres. « Souvent la courbe de culture descend à 0 et il n'y a plus de spirochètes visibles. Cette période dure à peu près sept jours et ensuite, pousse remarquable, avec vitalité, durant quarante, cinquante jours et plus... »

«...Ce fait vraiment curieux nous fait croire à une répétition in vitro de ce que l'on observe sur les animaux inoculés avec les mêmes espèces de spirochètes. Dans certaines circonstances que nous ne pouvons pas encore préciser, les spirochètes suivent, dans la culture artificielle, un cycle assez rapproché de celui qu'il est donné d'observer dans l'infection expérimentale ».

Des observations du même ordre sont consignées par ARISTOWSKY et HOELTZER ; ils ne trouvent à certains moments que trois ou quatre spi-

rochètes par champ microscopique, alors qu'à d'autres ce chiffre se trouve porté à trente et même quarante.

Ainsi donc, d'après ces auteurs, le phénomène de la récurrence, bien connu du point de vue clinique, serait inhérent à la nature même du spirochète et non pas, comme beaucoup l'ont soutenu, l'extériorisation périodique, régulièrement rythmée, de la baisse de la concentration en anticorps dans un organisme parasité.

Ce sont là d'ailleurs les idées de Ch. NICOLLE dont l'incontestable autorité en matière de spirochètes récurrents constitue une garantie de plus. Pour cet auteur la réapparition des spirochètes après une période d'apyrexie n'est pas la conséquence de la rapide multiplication, favorisée par la baisse du taux des anticorps dans le sang, des rares formes visibles difficilement décelables entre deux accès consécutifs, mais bien de la présence dans le sang de formes invisibles. Il est facile, selon lui, d'assister in vitro à la réapparition des formes visibles, «... si l'on prélève du sang au début d'un accès et qu'on en jette une goutte dans de l'huile de vaseline stérile, au bout de quelques heures de séjour à l'étuve, le sang, dans lequel on n'avait reconnu au moment de la crise que quelques rares formes visibles, fourmille de spirochètes qui n'ont pu se former si vite qu'aux dépens de formes invisibles... »

Ce passage du virus par un stade invisible déjà reconnu par NICOLLE depuis son étude de 1912 sur la transmission du spirochète par le pou vient de recevoir, tout dernièrement confirmation de MARCHOUX et CHORINE qui auraient réussi la cul-

ture de la forme invisible du spirochète des poules.

LE VIRUS CHEZ L'ANIMAL.

ETUDE EXPERIMENTALE

Inoculé à certains animaux, le spirochète produit la maladie expérimentale. Le dépôt sur la conjonctive d'une goutte de culture ou de sang infecté qui semble être la voie d'inoculation la plus sûre, en tout cas la plus pratique, ne détermine pas les mêmes réactions chez tous les animaux. Les uns se montrent naturellement réfractaires, les autres ne subissent qu'une atteinte légère, ne s'extériorisant par aucun signe et qui réalise le type de « l'infection inapparente », les derniers enfin qui sont les animaux réactifs présentent une fièvre récurrente typique.

La splénectomie, ainsi que l'avait avancé *TOURNADE* en 1911, est susceptible de modifier la réceptivité de certains animaux et tel écureuil cité par *MELENEY*, qui normalement est très peu sensible, présente, après ablation de la rate, une fièvre récurrente à premier accès prolongé suivi de deux rechutes qui habituellement ne s'observent pas.

HOFFMANN relate des faits analogues: des animaux qui dans la règle guérissent d'une spirochètose récurrente, meurent après splénectomie, d'autres à l'ordinaire non réceptifs, comme le rat gris au virus de *Dutton*, le deviennent après cette même opération. La rate jouerait donc un rôle de défense important en s'opposant d'une part à l'invasion de l'organisme par le spirochète, d'autre part à sa

multiplication dans le sang et, la splénomégalie douloureuse qui s'observe au cours de la fièvre récurrente serait le témoin de l'activité de la glande.

L'étude de l'infection inapparente, commune dans la nature et réalisable au laboratoire sur certains animaux, constitue un des chapitres les plus intéressants de la maladie expérimentale.

Le porc, dont le rôle en tant que réservoir de virus a été si discuté, inoculé avec les souches nord-africaines du spirochète espagnol est en réalité sensible ainsi que l'ont démontré dernièrement VELU, BALOZET et ZOTTNER d'une part, NICOLLE, ANDERSON et LAIGRET d'autre part. La maladie revêt chez cet animal la forme « inapparente et invisible » c'est à dire qu'elle est sans symptômes et que le sang du porc ne montre jamais le spirochète sous sa forme visible. L'infection existe cependant, elle est prouvée dans l'expérience de VELU, BALOZET et ZOTTNER par la virulence pour le cobaye du sang le quatorzième jour après l'inoculation et celle du cerveau le soixante quinzième.

On conçoit tout l'intérêt de cette notion pour le dépistage des réservoirs de virus, d'autant que dans la nature se rencontrent de multiples exemples « d'affections inapparentes ».

*LE PHENOMENE DE
« L'INDIVIDUALISATION »
DU SPIROCHETE*

Si chez un animal réceptif, on isole, lors de la première manifestation de l'activité morbide du spirochète, une première souche : A, et si lors de la

première rechute, on isole une seconde souche : B, on constate que sérologiquement A n'est pas superposable à B. La seconde rechute, par contre, montre un spirochète ayant les mêmes propriétés sérologiques que A et ainsi de suite. Il y a alternance des deux types A et B.

Ce curieux phénomène fut décrit pour la première fois par LEVADITI en 1907. Cet auteur montra que les caractères sérologiques, la virulence et l'action immunisante de deux spirochètes isolés de deux accès consécutifs n'étaient pas les mêmes. JANCSE à sa suite confirme ces observations, il décrit même un troisième type retrouvé également par HELEN RUSSEL et JAKIMOW mais que ce dernier considère comme exceptionnel. CUNNINGHAM il y a peu de temps encore n'admettait que les deux types A et B, depuis il a décrit toute une gamme de types allant de A à H. A vrai dire, la plupart réintégraient vite le rang quand on les suivait suffisamment, ils n'en mettaient pas moins en évidence cette curieuse tendance du spirochète à s'individualiser, à constituer parmi ses congénères une entité à part.

Nombreux sont les auteurs qui ont précisé ce phénomène et il nous faut citer les travaux de : JANCSE, KUDICKE, FELDT et COLLIER, KROO, JAKIMOW, tous d'égal intérêt.

JANCSE inocule une souris avec le virus d'un cas de fièvre récurrente lors de son accès initial, elle se trouve par la suite en état d'immunité contre une réinoculation du virus homologue, mais s'infecte si l'inoculation est faite avec du virus provenant de la première rechute. L'infection observée, sans doute peu accusée et d'évolution retardée témoigne d'une certaine immunité, elle prouve ce-

pendant la différence qui en tant qu'antigène sépare A de B.

KUDICKE, FELDT et COLLIER situent exactement le moment où le type B apparaît. B se rencontre dans le sang au cours de la seconde moitié du premier intervalle apyrétique. Le virus isolé entre deux accès consécutifs et conservé sur animal ne constitue pas un type stable. COLLIER remarque après de multiples passages sur souris que le virus a exagéré son pouvoir pathogène vis à vis de cet animal alors qu'il est diminué vis à vis d'autres hôtes.

Des souches européennes isolées à partir de cas humains, étaient ainsi arrivées à perdre tout caractère virulent pour l'homme au bout de quelques années. Cette perte de virulence surviendrait subitement et s'accompagnerait d'arséno-résistance.

PLAUT confirme absolument ces conclusions pour le *Spirochaeta obermeiri*. Il obtient des résultats du même ordre avec le *Spirochaeta duttoni* conservé douze ans sur souris, mais après passage sur un autre animal cette souche recouvre sa virulence pour l'homme, demeurant toutefois arséno-résistante. Maintenu ensuite six années consécutives sur souris ce même virus se montra constamment virulent pour l'homme et la souris.

KROO inocule un animal et, une fois celui-ci guéri le réinocule avec le même virus passé sur *Ornithodoros moubata* qui détermine une récurrente typique.

De tels faits ne sont pas pour nous surprendre, ils ne constituent somme toute qu'un exemple de la réactivation d'un virus par passage sur certains vecteurs.

JAKIMOW enfin aurait vu le type B rejoindre le type A après une longue conservation sur le rat.

Si toutes ces expériences nécessitent confirmation, nous croyons qu'elles présentent suffisamment de traits communs pour être prises en considération. Toutes se trouvent d'accord notamment pour montrer cette humeur changeante du spirochète dont la culture permettait déjà de se faire une idée. Elles mettent bien en évidence la facilité avec laquelle le spirochète s'adapte à de nouvelles conditions vitales.

Ces faits ne sont pas seulement du domaine de l'expérience, on les retrouve chez l'homme. TOYOTA a vu des virus isolés de cas humains provenant d'une même habitation posséder des réactions humorales bien différentes. Selon lui, les différentes variétés de virus observées en clinique appartiendraient à une même espèce qui porterait l'empreinte des différents hôtes qu'elle a parasités.

Ainsi, chez l'homme comme chez l'animal, le spirochète fait preuve d'une grande plasticité, s'adaptant sans effort semble-t-il à des conditions de vie nouvelles. Cette adaptation intéresse, il faut bien l'admettre, sa constitution plasmatique même puisque, selon les cas, les propriétés antigéniques d'un même spirochète s'avèrent différentes.

SPIROTHETOSSES RECURRENTES ET IMMUNITÉ

Les anticorps, résultante de l'introduction dans un organisme d'albumines étrangères, plaident donc en faveur de la « spécificité individuelle » de chaque spirochète. Une même variété donne nais-

sance, chez l'animal à autant d'anticorps différents que de souches inoculées. On serait donc logiquement en droit de se demander si une première atteinte peut à sa suite conférer l'immunité.

La majorité des auteurs se trouve d'accord pour admettre une certaine immunité évidente aussi bien dans le domaine de l'expérience que de la clinique. Citons à l'appui cette expérience d'HOFMANN : une injection de sang défibriné de malade guéri spontanément d'une spirochètose récurrente protège un sujet pendant huit jours contre une inoculation du virus en cause. La période de protection efficace est dans le cas présent de courte durée, elle implique néanmoins l'existence d'anticorps dans le sérum du sujet guéri.

D'une façon générale on admet qu'une première atteinte confère une immunité de quelques mois marquée surtout à l'encontre du type infectant, s'étendant plus faiblement à ses différentes variétés qui marquent simplement un certain degré de résistance, mais inopérante vis à vis des autres spirochètes du même groupe.

Le fait n'est pas sans importance pratique. En Afrique du Nord, voisinent le *Spirochaeta obermeieri* variété *berbera* et le *Spirochaeta hispanicum* variété *marocanum* ; on peut aisément imaginer le cas d'un malade relevant d'une atteinte par le *Spirochaeta berbera* et contractant la récurrente espagnole, alors que parfaitement immunisé contre le premier nommé, et réciproquement. On conçoit quels problèmes cette éventualité pourrait agiter chez le clinicien à qui il reste cependant la ressource du laboratoire, l'étude du pouvoir pathogène du virus étant à même de résoudre rapidement cette question.

La littérature médicale contient déjà une observation de cet ordre.

SAMSONOV cite le cas d'un médecin russe, atteint quatre ans auparavant par le virus européen chez qui la piqûre d'ornithodores provenant de Perse détermina une fièvre récurrente typique avec présence de spirochètes dans le sang.

L'immunité s'observe donc bien mais elle est limitée dans sa durée et son action ne s'exerce que dans un sens unilatéral.

Cet état est sous la dépendance de plusieurs facteurs ; d'autant plus marqué et durable qu'il est consécutif à une attaque plus sévère, il est aussi lié dans une certaine mesure au mode de guérison. L'immunité qui succède à une guérison spontanée est beaucoup plus forte que celle qui suit une atteinte bridée à l'aide d'arsenicaux.

Comme toujours enfin le facteur individuel intervient également. Un même virus peut avoir un comportement différent chez deux malades et tel ne fait que deux rechutes, alors qu'un autre en fait trois, vraisemblablement parce qu'il possède de plus grandes ressources et surtout parvient à les mobiliser plus rapidement.

Comment cet état d'immunité se manifeste-t-il ?

Selon LAMB, par la disparition du spirochète de l'organisme liée à certaines modifications humérales.

NOVY et KNAPP affirment la valeur protectrice des sérums d'animaux guéris, idée soutenue ensuite par SERGENT, FOLEY, GILLOT et BEGUET (1914) MARINOWSKY (1922), TODD (1922). Ces auteurs admettent que l'état d'immunité est sous la seule

dépendance des agglutinines et les lysines évidentes dans le sang des animaux guéris, la part revenant à la phagocytose étant très modeste.

ARISTOWSKY et HOELTZER ont une interprétation toute personnelle du phénomène de l'agglutination qu'ils considèrent comme cyclique, se déroulant dans un organisme parasité de la même façon qu'en milieux artificiels. Ils admettent par contre l'existence de lysines qui conditionneraient à elles seules l'état d'immunité.

Certains auteurs dont BUSCHKE et KROO prétendent que l'existence des lysines dans le sang est due à la persistance de spirochètes vivants au niveau des centres nerveux. En réalité il est possible de provoquer l'apparition d'anticorps chez l'animal par inoculation de cultures tuées, mais il se peut également que la présence de tels spirochètes dans le névraxe soit le substratum d'un certain degré de « prémunition » dont les effets s'ajouteraient à l'état d'immunité proprement dit. En définitive les anticorps du sang pourraient ainsi reconnaître deux origines : une première liée à la présence du spirochète dans le sang, une seconde à la présence de ce même organisme au niveau des centres nerveux.

La mise en évidence de ces anticorps est relativement précoce, mais il faut une certaine évolution de la maladie pour qu'ils atteignent un taux véritablement efficace contre le spirochète.

On a voulu également expliquer le phénomène de la récurrence par la présence de ces anticorps dans le sang. Pour LAMB les rechutes sont occasionnées par la résistance spéciale de certains spirochètes qui deviendraient très actifs au mo-

ment où la concentration en anticorps baisse dans le sang. On sait en effet depuis LEVADITI (1907) qu'il est possible de rencontrer dans le sang en période apyrétique de rares spirochètes qui se montrent parfaitement insensibles aux anticorps produits, bien que l'existence de ces derniers ne puisse être mise en doute. Mais cette théorie va à l'encontre des faits d'expérience : loin de constater à chaque rechute une baisse des anticorps, on remarque au contraire que les propriétés spirochéticides du sérum s'exagèrent à chaque accès jusqu'au moment de la guérison spontanée.

LEVADITI lui, pense que la rechute est la conséquence de la rapide multiplication de ces spirochètes séro-résistants, favorisée sans doute par la passivité relative de l'organisme infecté. Il est pourtant difficile d'admettre que de tels spirochètes qui montrent constamment des signes de souffrance et de dégénérescence se retrouvent d'un seul coup pour se diviser à un rythme accéléré.

L'hypothèse de la récurrence liée à la vie même du spirochète nous paraît autrement séduisante et n'est pas en tout cas en désaccord avec les faits d'expérience. Nous avons déjà discuté ce point sur lequel il nous semble inutile de revenir plus longuement.

Selon certains auteurs, les anticorps peuvent traverser le placenta et même passer dans le lait de sorte que l'immunité s'étend également à la descendance. Pour d'autres cette prétendue immunité héréditaire est la conséquence de l'infection du fœtus in utero. Il est en effet bien établi que le spirochète traverse le placenta.

Sur ces bases, il est malaisé de conclure et de déterminer la part exacte qui revient à chacune des raisons invoquées.

L'immunité chez la descendance n'est pas malgré tout d'observation constante et demeure encore assez mal connue, elle ne paraît pas toutefois différer sensiblement dans sa durée et ses caractères de ce que l'on observe chez l'adulte.

PERSISTENCE DU SPIROCHETE AU NIVEAU DES CENTRES NERVEUX

Comme le spirochète de la syphilis, le spirochète récurrent traverse le placenta, comme lui également il manifeste une prédilection marquée pour le tissu nerveux où il se rencontre constamment, longtemps après qu'il a cessé de parasiter tous les autres tissus.

PLAUT et STEINER en 1920, puis BUSCHKE et KROO en 1922 signalent la présence du spirochète dans les centres nerveux et le liquide céphalo-rachidien d'animaux en parfait état d'immunité KUDICKE, FELDT et COLLIER se sont surtout attachés à préciser cette localisation nouvelle du spirochète dont ils ont parallèlement suivi l'évolution dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Ils ont montré que l'alternance des types A et B reconnue dans le sang se retrouvait également au niveau de ce liquide mais, lors d'une même période apyrétique, le type isolé du sang ne se montrait jamais sérologiquement superposable à celui du liquide céphalo-rachidien.

La présence du spirochète dans les centres nerveux, d'observation constante et de longue

durée, s'explique selon STEINER et STEINFELD par l'absence d'anticorps à ce niveau, ce même spirochète se révélant sensible aux anticorps du sérum.

Pour KUDICKE, FELDT et COLLIER au contraire les anticorps du sérum baignent bien les centres nerveux puisqu'ils existent dans le liquide céphalo-rachidien, mais le spirochète neurotrope, constituant un type sérologiquement distinct, les anticorps du sang ne peuvent avoir aucune action sur lui.

Ces explications contradictoires situent exactement l'incertitude régnant sur le fond même du phénomène mais un fait demeure bien établi : la constance du spirochète au niveau des centres nerveux et sa longue persistance après qu'il a disparu des autres tissus et cessé toute manifestation morbide, alors que l'organisme est en parfait état d'immunité.

Doit-on considérer que la présence de spirochètes vivants au niveau des centres nerveux conditionne, pour une part au moins, l'état d'immunité ? Il est difficile de répondre à cette question de façon précise, mais, en raisonnant par analogie avec ce qui s'observe pour le spirochète de la syphilis, il nous paraît logique de subordonner à cet présence un certain degré de résistance de l'organisme. Ainsi le spirochète récurrent fournit un nouvel exemple de « prémunition », selon l'expression imagée de SERGENT, qui rapproche d'autant les phases nerveuses de la syphilis et de la fièvre récurrente.

Cette persistance du spirochète au niveau du tissu nerveux implique pour le chercheur étudiant la maladie expérimentale la nécessité d'ar-

rêter arbitrairement une date de guérison, le seul test jugé jusqu'ici absolu : la disparition du spirochète, se trouvant en défaut dans le cas particulier des centres nerveux.

COMMENT CLASSER LES SPIROCHETES RECURRENTS

Une même description générale s'appliquant à chaque spirochète, on ne peut songer à baser une classification sur la seule morphologie.

Les méthodes biologiques : pouvoir lytique du sérum, agglutination, immunité, immunité croisée, reposent toutes sur le principe des réactions humorales d'un organisme en présence d'albumines étrangères et présentent à la fois les mêmes avantages et les mêmes inconvénients. On sait comment ces méthodes destinées à rapprocher ou au contraire à différencier les microbes les plus divers en apparence, appliquées aux spirochètes récurrents, ont tendance à les sérier en autant de types que de souches examinées ; elles sont trop fines et d'interprétation trop délicate pour constituer un élément sûr de classification. On ne doit les considérer que comme tests complémentaires d'identification réservés à des mains expérimentées.

Mieux que toutes les autres par contre, ces méthodes objectivent ce qui caractérise un spirochète et la façon dont l'un quelconque de ces organismes entend vis à vis des autres garder sa véritable personnalité, sa ressemblance avec un autre « si étroite soit-elle, n'allant jamais jusqu'à complète identité ».

BRUMPT distingue les spirochètes récurrents par le « xénodiagnostic », c'est-à-dire : « l'identification par les vecteurs naturels ou vicariants ». Mais cette méthode, dont le principe même se trouve en désaccord avec ce qui s'observe dans la nature où un ornithodore peut transmettre deux virus différents, ne se suffit pas toujours à elle seule. BRUMPT conseille en pareil cas de revenir aux procédés biologiques.

Le xénodiagnostic souvent insuffisant par ses propres moyens nécessite en outre d'importants élevages d'ornithodores neufs et les renseignements qu'il fournit, intéressants sans doute, ne sont pourtant pas de nature à légitimer pareilles difficultés pratiques. Nous le rangeons donc dans les procédés d'identification complémentaires.

L'étude du pouvoir pathogène avancée par NICOLLE comme base de classification offre beaucoup plus d'intérêt. D'application aisée, donnant des résultats constants pour une espèce, elle constitue jusqu'à présent du moins, l'élément de classification le plus sûr.

Le pouvoir pathogène permet d'apprécier assez exactement le degré de parenté de deux spirochètes tout en respectant leur indépendance et à ce titre, reflète bien les données de l'expérience et de la clinique. D'après les renseignements qu'il fournit, on peut admettre les groupes suivants :

GROUPE OBERMEIRI comprenant les spirochètes suivants transmis par poux et a pouvoir pathogène net surtout chez le singe :

Spirochaeta obermeiri = *recurrentis*

» *berbera*

» *aegyptia*.

GROUPE DUTTON à très fort pouvoir pathogène pour le rat et la souris et presque nul pour le cobaye.

Entrent dans ce groupe les différentes souches africaines du virus de dutton et le *Spirochaeta crocidurae* de la musaraigne de Dakar identifié par Ch. NICOLLE et ANDERSON d'une part, MATHIS et LEGER d'autre part comme une simple variété du *Spirochaeta duttoni*.

GROUPE HISPANICUM doué d'un très fort pouvoir pathogène pour le cobaye, sa virulence pour le rat et la souris étant du même ordre que celle du groupe Dutton.

Ce groupe comprend outre le *Spirochaeta hispanicum* :

Les différentes variétés du virus à tiques nord africain et le *Spirochaeta sogdianum* (NICOLLE 1928) = *Sp. usbekitanica* (PICKOUL 1928) = *Sp. persica* (DSCHUNKOWSKY 1912).

« GROUPE DES TERRIERS DES PETITS RON-GEURS ». Caractérisé par le peu d'importance des infections expérimentales chez la souris et le rat, seuls sensibles.

On y trouve :

Treponema venezuelense

Spirochaeta turicatae = *novyi* (BRUMPT 1933)

« *normandi* et ses variétés

« *erratici*

« *gondyi*.

Cette répartition en groupes nous semble particulièrement heureuse en matière de spirochètes ;

le groupe, à la fois assez lâche pour respecter l'individualité d'un spirochète et souligner suffisamment le trait essentiel qui l'unit à d'autres, répond particulièrement bien à sa biologie.

Contrairement à ce qui s'observe dans les autres groupes où l'indépendance des spirochètes est manifeste, « l'esprit de famille » est exceptionnellement développé dans le groupe dutton. Non seulement les propriétés pathogènes des spirochètes de ce groupe sont rigoureusement les mêmes, mais les réactions sérologiques et les faits d'immunités croisée les identifient ou presque. Cette inhabituelle ressemblance est pour le moins suspecte selon Ch. NICOLLE qui ne voit en eux « que des bâtards légitimés de la souche *Ouzileau* ».

Sans aller jusque là, la chose est d'ailleurs contestée par certains dont DUBOIS, soulignons l'extraordinaire cohésion de ce groupe qui ajoute encore un nouveau trait à la biologie de ce curieux organisme.

LE VIRUS CHEZ SES VECTEURS

EVOLUTION DU SPIROCHETE CHEZ SES VECTEURS NATURELS

DUTTON et TODD furent les premiers à admettre dès 1907 l'existence d'un cycle évolutif du spirochète chez l'ornithodore. Ces auteurs avaient remarqué la rapide fragmentation de ces organismes en grains de chromatine à l'intérieur des cœcums gastriques de cet acarien. Par la suite,

ils trouvaient dans les tubes de Malpighi et dans le tube digestif de l'insecte de petits corps arrondis à partir desquels ils auraient vu naître des spirochètes. En 1910, LEISHMAN confirme ces travaux en précisant que si l'on soumet des tiques, nourries sur les animaux infectés, à une température de 37°, la segmentation des spirochètes en granules se trouve accélérée. Il précise que la virulence de l'ornithodore est essentiellement liée à la présence de ces « corps » dont on remarque la constance chez tous les infectés. A sa suite BALFOUR réussit des transmissions expérimentales de fièvre récurrente au moyens de larves contenant uniquement de tels granules.

MARCHOUX étudie, après BALFOUR puis FANTHAM dont les conclusions sont les mêmes, l'évolution du spirochète des poules chez *L'Argas persicus*. Il confirme l'existence d'un cycle évolutif du parasite, constate également la présence de granules chez l'argas, mais ne partage pas les idées de ses devanciers sur la signification à leur attribuer.

Pour MARCHOUX ces corps se rencontrent aussi bien chez l'argas sain que chez l'argas infecté et n'ont aucun rapport avec le cycle évolutif du parasite.

WOLBACH et BRUMPT qui sont revenus sur ce sujet partagent les vues de MARCHOUX. En somme d'après les auteurs cités, si l'unanimité ne régnait pas sur la façon dont le spirochète se comporte chez l'ornithodore, du moins la notion d'existence d'un cycle évolutif chez l'acarien ressortait elle nettement.

HATT en 1927 a repris cette étude à l'institut Pasteur de Tunis ; ses recherches garanties par la

forte autorité de CH. NICOLLE et bénéficiant des dernières données de technique lui ont permis de confirmer les travaux antérieurs de LEISHMAN.

HATT expérimente avec *l'Ornithodoros moubata* et le *Spirochaeta duttoni* dont il suit l'évolution sur coupes imprégnées à l'argent. Il constate qu'une heure après le repas infectant, les spirochètes ont déjà pénétré à l'intérieur des cellules de l'épithélium gastrique. Après trois jours, tous les spirochètes ont disparu du tube digestif et, aux lieux et places qu'ils occupaient précédemment à l'intérieur des cellules intestinales, se rencontrent de petits grains et bâtonnets. Ces derniers résultent apparamment de la fragmentation des spirochètes puisqu'ils sont absents le premier jour et se substituent à eux avec la même localisation.

Dans une autre série d'expériences avec *l'Ornithodoros savignyi* et le *Spirochaeta hispanicum*, la persistance des spirochètes est plus longue, et la fragmentation, beaucoup plus progressive, est plus facile à suivre. Des bâtonnets persistent encore le neuvième jour et des fragments de spirochètes sont encore évidents le vingtième. Jusque là, le liquide cœlomique des tiques examiné d'heure en heure n'a jamais montré de spirochètes, ils ne commencent à y apparaître que le vingt sixième jour. Ces spirochètes, très nombreux, sont de dimensions plus réduites que ceux observés dans le sang de l'animal qui a servi au repas infectant. Parmi ceux apparus, HATT remarque les formes anormales à renflements médians ou terminaux signalées avant lui par LEISHMAN chez la tique et par ARDIN-DELTEIL et DERRIEU chez l'homme.

Chez les femelles mises en expérience tous les œufs ne sont pas infectés par le spirochète mais ceux, où l'on retrouve cet organisme, présentent en même temps granules et bâtonnets. Ainsi chez l'ornithodore, les spirochètes ingérés disparaissent d'abord, puis reprennent une forme visible, végétative, sans doute à partir de formes invisibles.

Un cycle analogue se rencontre chez le pou pour le *Spirochaeta obermeiri*. Sa connaissance date des mémoires de 1912 puis de 1914 de CH. NICOLLE et ses collaborateurs ainsi que des travaux de SERGENT et FOLEY. Ces auteurs ont remarqué que très vite après le repas infectant les spirochètes ingérés par le pou gagnent rapidement les cellules intestinales et disparaissent en quelques heures. Ils réapparaissent ensuite nombreux au niveau des espaces lacunaires des pattes le huitième jour pour disparaître définitivement vers le vingtième.

La virulence du pou n'est pas fonction de la présence de formes visibles de spirochètes. Du deuxième au cinquième jour après le repas infectant et en l'absence de toutes formes visibles, la virulence du pou peut s'observer mais de façon inconstante.

Du sixième au huitième jour, la virulence est d'une constance remarquable bien que l'examen à l'ultra microscope soit rigoureusement négatif. A partir du neuvième jour enfin, la virulence est exceptionnelle malgré l'abondance des formes visibles.

C'est donc au moment précis où il va prendre la forme visible que le spirochète accuse chez le pou sa

plus grande virulence. Il faut ainsi admettre une certaine latence, une certaine incubation du virus durant les premiers jours.

Pour BRUMPF, cette incubation ne s'observe que pour le virus à poux. Avec l'*Ornithodoros turicata* et le *Spirochaeta turicatae* il y a pas de « période négative d'incubation ». KLEINE et KRAUSSE se rangent à cet avis ; ils ont constamment réussi à infecter la souris au moyen de broyats de tiques porteuses de *Spirochaeta duttoni* et sacrifiées du troisième au huitième jour après le repas infectant.

Il est possible en effet qu'une période d'incubation prolongée soit le propre de ce virus, raison de plus pour y reconnaître sans doute la difficulté qu'éprouve le spirochète à évoluer chez le pou qui n'est sans doute pas son vecteur original.

Les travaux des Instituts Pasteur d'Alger et de Tunis sur l'évolution du virus récurrent chez le pou ont reçu en 1925 une dernière approbation de CHAPCHEFF qui confirme en tous les points ces notions dont la consécration est à l'heure actuelle définitive.

EVOLUTION DU SPIROCHETE CHEZ SES VECTEURS OCCASIONNELS DANS LA NATURE

Certains spirochètes récurrents peuvent s'adapter dans une certaine mesure à des vecteurs occasionnels, tels sont les cas du virus espagnol, démontré par Ch. NICOLLE, et du virus de dutton, par MATHIS et LEGER, pour le pou.

L'évolution du *Spirochaeta hispanicum* chez le pou a été particulièrement bien suivie à l'institut Pasteur de Tunis avec la même précision que pour le *Spirochaeta obermeiri*.

Comme le spirochète européen, le spirochète espagnol disparaît très rapidement chez le pou, mais le retour à la forme visible ne s'observe pas. Comme dans le cas du virus européen, la virulence du spirochète espagnol n'est pas en relation avec la présence chez le pou de formes visibles ; le pou est assez inconstamment virulent du huitième au dixième jour qui suit le repas infectant, constamment du dixième au quatorzième, exceptionnellement après le quatorzième jour.

Ici aussi même période d'incubation mais prolongée à dix jours, comme pour marquer la gêne qu'éprouve le spirochète à s'adapter à un nouvel hôte. Selon Ch. NICOLLE cette difficulté d'adaptation se manifesterait également par l'impossibilité pour le spirochète espagnol de reprendre chez le pou sa forme visible.

Le *Spirochaeta hispanicum* est doué d'une grande plasticité. A. SERGENT l'a rencontré infectant naturellement le *Rhipicephalus sanguineus*. Cette tique s'est montrée à l'état nymphal, capable de transmettre le virus par piqûres après avoir été infectée à l'état larvaire il est donc légitime d'admettre que le spirochète espagnol évolue chez la tique du chien, puisqu'il s'y conserve neuf jours au moins.

Ce fait donne une idée, selon nous, de l'instabilité du virus espagnol dans son parasitisme. Pratiquement certes, le spirochète espagnol a choi-

si l'ornithodore pour habitat, mais à l'occasion il est susceptible de s'adapter au pou et à des ixodins tels que le *Rhipicephalus sanguineus* (A. SERGENT) et l'*Haemaphysalis inermis* (BRUMPT). Une telle plasticité justifie la place assignée par Ch. NICOLLE à la fièvre espagnole entre les deux grands groupe de spirochètoses récurrentes. Pris entre son atavisme africain et son atavisme européen, le spirochète espagnol n'a pas arrêté définitivement le choix de son vecteur et s'égare quelquefois sur des hôtes inhabituels. Ce fait est symptomatique, croyons nous, d'un virus en évolution, hésitant encore sur le choix de la voie que lui tracent le *Spirochaeta duttoni* d'une part, le *Spirochaeta obermeiri* d'autre part.

EVOLUTION DU SPIROCHETE RECURRENT CHEZ SES VECTEURS POSSIBLES.

Il est de règle dans la nature que chaque ornithodore héberge uniquement le spirochète qu'il transmet. Quelquefois cependant un même ornithodore se montre, selon les régions, vecteur de deux virus différents. Ceci donne à penser que les rapports d'un spirochète avec son vecteur ornithodore sont moins étroits qu'on serait tenté de le croire tout d'abord. De fait Ch. NICOLLE a montré que « l'indifférence du spirochète vis à vis de l'hôte ornithodore est complète, pourvu que dans la nature, celui-ci soit transmis par un ornithodore ».

Cet auteur a réussi, pour ne rappeler que la plus typique de ses expériences, à faire transmettre par l'*Ornithodoros moubata*, outre le *Spirochaeta duttoni* qu'il transmet naturellement :

Spirochaeta hispanicum

« *marocanum*

« *normandi*

« *sogdianum* du Turkestan russe.

Réciproquement, *l'Ornithodoros papillipes* du Turkestan russe, a pu, entre les mains de cet auteur transmettre les différents virus récurrents à tiques avec lesquels il fut infecté.

PAVLOSKI écrit également qu'il a pu faire transmettre le *Spirochaeta sogdianum* = *Spirochaeta persica*, par *l'Ornithodoros moubata*.

Il suffit, selon Ch. NICOLLE, pour réaliser de telles transmissions, d'employer des nymphes, beaucoup plus réceptives que l'adulte, et de les nourrir, lors du repas infectant, sur un animal dont le sang soit riche en spirochètes. L'infection est alors obtenue à tout coup, et lorsqu'on la suit, on la retrouve encore non seulement chez la tique adulte mais encore chez sa descendance.

Cette constatation implique que le virus s'est adapté à l'ornithodore, en d'autres termes, qu'il a évolué chez l'acarien exactement comme si ce dernier était l'hôte naturel.

L'ensemble de ces conclusions est en général admis. BRUMPT cependant fait quelques cas d'espèces : il n'a pu arriver à faire transmettre le virus espagnol et sa variété nord africaine par *l'Ornithodoros turicata* qui s'est seulement montré capable de conserver le virus.

BRUMPT admet implicitement par contre le principe de l'indifférence de l'hôte ornithodore dans la définition qu'il donne du xénodiagnostic et dans la possibilité qu'il reconnaît pour le virus

de Dutton d'être transmis : à l'homme par *l'Ornithodorus savignyi* et *l'Ornithodorus turicata*, à l'animal par l'ixodiné *Haemaphysalis inermis*.

On peut donc, sans grand dommage, admettre les conclusions de Ch. NICOLLE et ANDERSON : « Le lien qui unit un spirochète à un ornithodore est d'ordre purement géographique. Qu'un spirochète empiète sur l'aire d'un ornithodore avec lequel il ne s'est jamais trouvé en contact, ou qu'un ornithodore se trouve transporté sur l'aire d'un spirochète, l'adaptation des deux êtres l'un à l'autre suivra ».

Cette indifférence du spirochète pour l'ornithodore présente un double intérêt épidémiologique et nosologique. Du point de vue épidémiologique, elle nous apprend que la fièvre récurrente peut s'installer dans tout pays qui compte des ornithodores et des réservoirs de virus, ce dernier pouvant très bien être apporté fortuitement. Du point de vue nosologique elle met en évidence la très grande parenté des spirochètoses récurrentes à tiques et, sachant quels sont les rapports de ces dernières avec les spirochètoses à poux, montre bien comment toutes ces affections se tiennent.

Si la punaise a été de tout temps soupçonnée d'être un vecteur naturel possible, ce rôle est loin d'être clairement établi, mais la suspicion dont on entoure cet insecte encore de nos jours nous paraît justifier à elle seule une étude dont tout l'intérêt apparaîtra par la suite.

De nombreux auteurs ont étudié le sort du spirochète chez la punaise et parmi eux ROSENHOLZ a publié en 1927 un mémoire très complet sur la question. Il expérimente avec le *Spirochaeta dut-*

toni et le *Spirochaeta obermeïeri* et constate l'agglomération et la rapide segmentation en boules des spirochètes dans l'estomac de la punaise. Puis les spirochètes traversent la paroi gastrique pour gagner la cavité générale et disparaître. Bientôt ils réapparaissent dans le liquide coelomique et s'y multiplient rapidement. Cinq mois après le repas infectant la punaise contient encore des spirochètes, mais leur virulence n'excède jamais soixante deux jours.

On admet d'une façon générale avec DUNN puis ROSENHOLZ que la virulence de tels spirochètes se manifeste une quarantaine de jours environ. Cette période peut paraître assez courte, comparée à celle qui s'observe pour l'ornithodore lequel reste infecté probablement toute sa vie, mais elle est double de celle rencontrée normalement chez le pou.

L'évolution du spirochète chez la punaise, suffisante dans sa durée, n'est pas incompatible avec une virulence accusée, rien donc de ce côté n'autorise à rayer la punaise du nombre des vecteurs possibles.

Les Transmetteurs de Virus

LES VECTEURS HABITUELS :

LES ORNITHODORES ET LES POUX

Les Ornithodores sont des insectes piqueurs qui vivent à proximité de l'hôte sur lequel ils se gorgent. Ils se cachent dans la poussière, dans le sable, dans les crevasses des murs, dans les terriers des rongeurs et des autres animaux souterrains où on les rencontre de préférence. Les ornithodores prennent leur repas en se fixant à l'animal qu'ils ont choisi et, quand la femelle est gorgée, le mâle vient la féconder. Elle se laisse alors tomber à terre et se cache pour pondre. Les œufs donnent une larve hexapode qui, comme ses parents, effectue un certain nombre de repas sur des animaux avant de donner une nymphe. celle-ci se gorge à son tour de la même façon pour aboutir enfin à l'acarien parfait.

Les espèces qui intéressent plus particulièrement le médecin sont :

Ornithodoros moubata

dont l'habitat est l'Afrique centrale où il transmet les différentes variétés du virus de Dutton.

Ornithodoros savignyi

rencontré dans le Sud tunisien et en Somalie où il transmet une variété du *Spirochaeta duttoni*.

Ornithodoros maroccanus=*erraticus*

qui transmet à Dakar le *Spirochaeta duttoni*, en Espagne le *Spirochaeta hispanicum*, en Afrique du nord les différentes variétés de ce dernier virus.

Ornithodoros venezuelensis et *Ornithodoros talaje* qui au Vénézuëla transmettent tous deux le *Treponema venezuelense*.

Ornithodoros turicata

qui transmet aux Etats-Unis le *Spirochaeta turicatae* récemment identifié par BRUMPT au *Spirochaeta novyi*.

Ornithodoros papillipes = *Ornithodoros Crossi* (BRUMPT 1921) qui en Perse et dans le Turkestan russe transmet le *Spirochaeta sogdianum* (NICOLLE et ANDERSON 1928 = *Spirochaeta usbekistanica* PICKOUL 1928 = *Spirochaeta persica* (DSCHUNKOWSKY 1912).

Ornithodoros normandi

de Tunisie où il n'a jamais encore été rencontré porteur de spirochètes pathogènes pour l'homme. Au laboratoire cette tique a pu transmettre les différentes variétés nord-africaines du virus espagnol, elle nous intéresse donc à ce titre.

L'infection naturelle de l'ornithodore est un fait à la fois fréquent et banal étant donnée sa biologie particulière. A peine éclos, la larve éprouve en général un impérieux besoin de sang pour effectuer sa mue. Elle se fixe pour s'y gorger sur le premier animal qui se trouve à sa portée : hôte régulier ou irrégulier du terrier dans lequel elle naît d'habitude.

Au stade nymphal, ce même besoin de sang réapparaît et un nouveau repas s'effectue dans des conditions analogues.

L'adulte est plus résistant au jeûne et l'expérience montre qu'on peut le priver de nourriture pendant des mois sans qu'il en souffre apparemment.

L'examen des vieux terriers abandonnés permet de se rendre compte, selon DELANOE, qu'il en est de même dans la nature. Alors qu'il est fréquent de rencontrer dans de tels terriers des ornithodores adultes ou leurs cadavres, il est exceptionnel d'y trouver des larves et des nymphes. C'est que ces dernières, n'ayant pas les ressources suffisantes pour lutter contre une brusque privation de nourriture, ont bien vite quitté le terrier après le départ de ses occupants pour aller à la recherche de nouveaux hôtes. L'adulte, en pareil cas, attend l'arrivée de nouveaux hôtes et, même si cette éventualité ne se produit pas, ne quitte jamais le terrier où il se laisse plutôt mourir de faim.

Cette inertie de l'adulte apparaît particulièrement bien à l'observateur qui s'approche d'un gîte à ornithodores. Les larves et les nymphes, bien vite renseignées sur la présence à proximité d'un hô-

le possible, abandonnent précipitamment leur retraite et on les voit grimper à ses jambes où elles essaient de se fixer. Pareil fait ne s'observe pas avec l'acarien adulte et on conçoit que c'est en général durant ses premiers stades évolutifs, pendant lesquels il réclame impérieusement le sang du vertébré, que l'ornithodore s'infecte.

Adulte, la tique peut encore s'infecter. La chose est surtout vraie pour la femelle à qui il faut nécessairement du sang au moment de son cycle génital.

Le passage du spirochète de l'ornithodore à sa descendance n'est pas d'observation constante.

L'expérience a établi que sur la centaine d'œufs pondus par une femelle, quatre ou cinq au plus étaient parasités. Ce chiffre doit encore compter avec la sélection naturelle, de sorte qu'en définitive, il paraît bien improbable que tous ces œufs arrivent à complet développement.

La part qui reviendrait à l'hérédité dans la conservation du virus pourrait ainsi paraître assez modeste puisque, du fait même de son inconstance, l'infection héréditaire est nécessairement appelée à cesser d'un moment à l'autre. En réalité, cette notion est d'un gros intérêt et toute son importance apparaîtra dans la suite.

Il faut encore faire état, dans la conservation du virus, de la longue durée de l'infection chez la tique. Une fois infecté, l'ornithodore ne paraît pas être gêné par le spirochète avec lequel il vit en bonne intelligence pendant des mois (dix dans une observation de BRUMPT, vingt dans une autre de CH. NICOLLE) et probablement toute sa vie.

Pour ce dernier auteur, cette longue durée de l'infection chez la tique n'intervient pas directement dans la conservation du virus. NICOLLE tient pour certain, d'après des faits d'expérience, que la piqûre de l'adulte n'est qu'exceptionnellement virulente. Si donc la longue durée de l'infection joue dans la conservation du virus, ce ne peut-être qu'à titre indirect, seulement par suite de la possibilité pour le spirochète de passer à la descendance de l'ornithodore.

L'innocuité de la piqûre de l'adulte étant posée, l'infection héréditaire dont les effets doivent nécessairement cesser à un certain moment ne peut suffir par elle-même à assurer la conservation naturelle du virus. Celui-ci ne peut se perpétuer par l'ornithodore seul, NICOLLE explique sa conservation par un échange incessant de spirochètes entre tiques et rongeurs et imagine telle la vie d'un terrier.

A peine écloses, larves et nymphes se précipitent pour le piquer sur le premier vertébré qui est à leur portée. C'est, selon la saison, l'hôte régulier du terrier ou un animal à sang froid, mais tôt ou tard le premier revient et c'est alors que commence l'échange de spirochètes. Le terrier abrite quelques nymphes héréditairement infectées qui suffisent pratiquement à assurer la conservation du virus. Elles piquent et contaminent les animaux réceptifs : adultes jusque là indemnes mais surtout rongeurs nouveau-nés. Sur ces animaux, de nouvelles larves et nymphes vont s'infecter et bientôt tiques et rongeurs du terrier hébergent tous des spirochètes.

L'immunité du rongeur intervient à un certain

moment. D'abord peu marquée et temporaire l'immunité s'affirme et se trouve entretenue par les piqûres virulentes des nymphes infectées. Mais ce nouveau facteur ne modifie pas sensiblement le cycle décrit. Lorsque tous les rongeurs devenus réfractaires ne sont plus pour la tique que de simples fournisseurs de sang, la conservation du virus se trouve assurée par la longue durée de l'infection et son hérédité chez l'ornithodore, d'une part, par la naissance de nouveaux rongeurs réceptifs, d'autre part.

BRUMPT et d'autres auteurs affirment que la piqûre de l'ornithodore adulte est tout aussi virulente que celle de la nymphe; la tique serait ainsi capable de transmettre le spirochète à tous ses stades et ceci simplifierait d'autant le cycle décrit par NICOLLE. Quoiqu'il en soit, on se rend à l'évidence, après ce qui vient d'être dit, que les spirochètoses récurrentes existent et se conservent naturellement en dehors de l'homme. Le sort de ces maladies est absolument indépendant de l'être humain et si ce dernier se trouve quelquefois intéressé ce n'est qu'à titre tout à fait accidentel.

On croit souvent trop volontiers que l'homme marque une étape nécessaire et absolue dans l'évolution des maladies qui le frappent. L'exemple des fièvres récurrentes donne toute la mesure de l'erreur d'une telle conception.

WELLER et GRAHAM rapportent une observation particulièrement démonstrative de la participation tout à fait occasionnelle de l'homme à un cycle auquel il est absolument étranger: il existe dans une vallée sauvage et isolée du Colorado une grotte qui, pour la première fois, fut explorée

par un groupe de jeunes gens. Ceux qui pénétrèrent à l'intérieur furent piqués par les nombreux ornithodores qui s'abritaient dans la caverne. Tous dans les jours suivants présentèrent une affection typiquement récurrente, tandis que ceux qui étaient restés au dehors ou n'avaient pas été piqués demeurèrent parfaitement indemnes. BRUMPT cite un fait absolument superposable et LEGGE raconte l'histoire de ce naturaliste porteur d'une plaie souillée de sang d'un écureuil sauvage récemment tué qui contracta une fièvre récurrente nettement caractérisée.

Ces observations situent exactement la position de l'homme qui, selon le mot très juste de CH. NICOLLE, ne constitue qu'un « cul de sac dans l'histoire des récurrentes », et dont l'atteinte tient uniquement au manque de spécificité de l'ornithodore dans son parasitisme.

A. SERGENT a récemment établi qu'un acarien voisin : le *Rhipicephalus sanguineus* était dans nos régions un vecteur naturel de spirochètes pathogènes pour l'homme. A Chiffalo, des tiques prélevées sur le chien d'un fébricitant atteint par le virus espagnol, variété nord africaine, se sont montrées capables, au stade nymphal, d'infecter de jeunes cobayes par simple piqûre.

Ainsi la tique du chien paraît devoir se comporter dans la zone côtière de la même façon que l'ornithodore qui y est d'ailleurs inconnu.

L'intérêt de cette observation est certain et il apparaît dès maintenant que la réceptivité du chien au virus récurrents nord africains doit être complètement étudiée. La présence quasi constante aux côtés de l'homme d'un ixodiné trans-

metteur et d'un réservoir de virus d'autant plus probable que renards et chacals ont été reconnus tels dans la nature, légitime entièrement cette entreprise.

LES POUX

On sait, depuis que SERGENT et FOLEY d'abord, NICOLLE et ses collaborateurs ensuite, l'ont clairement établi, que poux de tête et poux de corps sont les propagateurs du virus récurrent mondial. Ces derniers auteurs surtout ont bien expliqué la raison des échecs consécutifs aux essais de transmission par piqûres de poux. Les spirochètes métacycliques se localisent aux espaces lacunaires des pattes d'où ils ne peuvent sortir qu'à la faveur d'une solution de continuité. Les mêmes ont précisé que pratiquement celle-ci se trouvait réalisée lors de l'écrasement du pou.

Les spirochètes ainsi mis en liberté pénètrent dans l'organisme à la faveur de la moindre excoriation épidermique, d'autant plus aisément que l'on connaît la facilité avec laquelle ils traversent certains tissus, propriété utilisée dans le procédé d'inoculation par voie conjonctivale.

Le temps n'a pas modifié les conclusions de ces travaux déjà anciens et bien connus. Nous y revenons seulement pour noter que le problème de la conservation naturelle du virus mondial, posé il y a vingt trois ans par CH. NICOLLE, n'a pas encore reçu de solution satisfaisante et demeure d'actualité.

Si la virulence du pou, exceptionnelle dix jours après le repas infectant, et si l'infection hérédi-

faire que l'on sait jouer dans la proportion d'une lente parasit e sur trois, assurent pratiquement la conservation et l'expansion du virus en période épidémique, on ne saisit pas très bien comment ces deux facteurs puissent suffir à eux seuls en dehors de ces périodes.

Le pou ne pique guère que l'homme ce qui complique encore ce point, puisqu'ainsi se trouve exclue la possibilité d'existence d'un cycle entre ce parasite et des réservoirs de virus.

LES VECTEURS OCCASIONNELS

Nous situons dans ce paragraphe le pou en tant qu'agent de transmission particulier de deux virus normalement transmis par tiques. On sait que ce parasite permet l'évolution et transmet  p rimentalement le *Spirochaeta hispanicum* et le *Spirochaeta duttoni*. Il peut donc, à côté de l'ornithodore, intervenir au moins pour une part dans le développement des épidémies. C'est d'ailleurs ce qui a été vérifié lors de la grande épidémie de fièvre récurrente qui, vers 1925, se déroula au Soudan Français.

On devra donc toujours, dans les pays où existent à la fois poux et ornithodores, s'attacher en pareil cas à dépister soigneusement le rôle possible du pou. Si en effet l'ornithodore constitue un objectif particulièrement difficile à atteindre, on peut assez facilement lutter contre le pou avec une efficacité certaine et partant, dresser rapidement une prophylaxie opérante contre l'expansion de la maladie.

LES VECTEURS POSSIBLES

BRUMPT a établi expérimentalement que l'*Hæmaphysalis inermis* était susceptible de transmettre à l'animal le virus espagnol par simple piquûre. On peut en déduire que ceci s'applique sans doute à l'homme et, compte tenu des dispositions naturelles de cet ixodiné à transmettre une spirochètose, on doit le ranger au nombre des vecteurs possibles.

Le pou de l'écureuil de Gétulie, celui du rat de Russie transmettent d'un rongeur à l'autre des spirochètes récurrents et pathogènes pour l'homme. Il n'est pas impossible théoriquement que celui-ci soit de temps en temps touché, du fait même de ce caractère accidentel des spirochètoses récurrentes pour lui.

Le spirochète peut encore être introduit dans un organisme par certains insectes piqueurs. Rien ne s'oppose à ce que l'on admette pour la stomoxe et la punaise la réalité d'une inoculation d'ordre purement mécanique, leur appareil piqueur ayant été souillé, peu au paravant, par piquûre d'un fébricitant. Cette éventualité demeure en parfait accord avec l'exceptionnelle résistance affichée par le spirochète hors du milieu sanguin.

Il faut encore tenir compte de ce que le virus se conserve actif pendant plus de quarante jours chez la punaise. Le broyage de ce parasite entre les doigts constitue donc certainement un autre mode d'inoculation. Mais les possibilités de la punaise ne se limitent sans doute pas là. Outre que sa piquûre se montre effectivement infectante pendant les quarante huit premières heures con-

sécutives au repas infectant, certaines constatations expérimentales donnent à le penser.

L'évolution du spirochète chez elle est superposable à ce que l'on observe chez l'ornithodore.

Une différence cependant : les spirochètes métacycliques se localisent uniquement à la cavité coelomique et ne parasitent jamais les glandes salivaires.

Ce fait ne s'oppose pourtant pas d'une façon absolue à ce que la piqûre de cet insecte soit indirectement infectante. Pour l'ornithodore en effet deux mécanismes de transmission sont reconnus possibles :

- 1°) Introduction directe du virus par l'appareil piqueur, l'ornithodore inoculant le spirochète à la façon de l'anophèle inoculant l'hématozoaire, mécanisme de beaucoup le plus fréquent.
- 2°) Pénétration secondaire du spirochète, consécutive au dépôt d'une goutte de liquide coxal au voisinage de la plaie par laquelle l'acarïen se gorge, mécanisme exceptionnel.

La punaise, lors de son repas, émet aussi une goutte de ce liquide où fourmillent les spirochètes ainsi que l'a vu ROSENHOLZ. Le second mécanisme invoqué pour l'ornithodore s'applique donc également au cas de la punaise de sorte qu'en théorie tout au moins, celle-ci est un vecteur possible.

A partir de cette donnée, le problème de la conservation du virus récurrent mondial apparaît sous un aspect nouveau. Si l'on considère que la punaise héberge longtemps le spirochète pour qui

la membrane chitineuse d'un œuf ne constitue jamais un obstacle insurmontable, tout devient clair et d'autant plus facile à expliquer que l'on sait la rapidité avec laquelle se multiplie cet insecte.

Les Réservoirs de Virus

L'HOMME EST-IL UN RESERVOIR DE VIRUS ?

Nous avons, dans ce qui précède, montré le mode de conservation naturelle du virus à tiques et souligné l'incertitude qui règne sur la conservation du *Spirochaeta obermeiri* et de ses variétés. Pour l'expliquer, nous n'avons jusqu'ici relevé que l'infection héréditaire du pou, bien insuffisante par elle-même, aussi sommes nous conduit à nous demander si cette conservation n'est pas le fait de l'homme réservoir de virus. Chaque fois en effet que l'on a essayé de faire transmettre le *Spirochaeta obermeiri* par un ornithodore on a connu un échec complet. Même si le contraire s'était d'ailleurs observé, une grosse part de doute aurait encore subsisté : l'Ornithodore ne se rencontre guère qu'en quelques rares points de l'Europe méridionale et cette constatation ne peut en aucun cas expliquer les épidémies de fièvre récurrente éclatant en des points où cet acarien est inconnu.

On sait de plus la courte évolution de la maladie chez l'homme qui ne présente des spirochètes dans son sang périphérique que pendant quelques

jours seulement. Si pendant cette courte période le pou est susceptible de s'infecter, il n'en est bientôt plus de même lorsque, à la phase suivante de la maladie, le spirochète ne se rencontre plus qu'au niveau des centres nerveux.

L'infection héréditaire du pou, dont nous savons ce qu'il faut penser, et son parasitisme spécifique pour l'homme, excluant par la même toute hypothèse d'un cycle de pou à réservoirs de virus extra humains, ne peuvent nous satisfaire d'avantage.

Ainsi si on essaie de résoudre le problème avec les seules données bien établies, on se trouve amené à admettre que la conservation du virus demeure encore bien mal connue. Si en périodes épidémiques l'homme est l'incontestable réservoir de virus qu'il faudra s'attacher à stériliser, il semble bien qu'il y ait à côté de lui un être chez qui le virus vive et se conserve en dehors de ces périodes. Théoriquement du moins, tout donne à penser que ce pourrait bien être la punaise. Reste en tout cas que l'homme ne saurait constituer un véritable réservoir de virus à cause même de la très courte période pendant laquelle son sang héberge le spirochète, et que l'hypothèse de la punaise réservoir de virus est encore celle qui rencontre la plus faible opposition.

LES RESERVOIRS DES VIRUS A TIQUES

Ils sont nombreux et mieux connus, mais leur diversité condamne par avance toute tentative prophylactique dirigée de ce côté.

Dans le cas particulier des virus à tiques, le dépistage de ces réservoirs fut d'ailleurs bien plus facile. Connaissant les agents transmetteurs et leur habitat, il était légitime de considérer comme réservoirs de virus possibles les animaux vivant au voisinage immédiat des ornithodores.

Déjà en 1926, après avoir découvert la récurrente espagnole et son agent de transmission, S. de BUEN frappé de l'abondance des ornithodores dans les porcheries avait été à amené à suspecter le porc. Mais ni cet auteur, ni son collaborateur ORTEGA n'avaient pu réussir à infecter cet animal. NICOLLE à leur suite avait connu semblable échec et signalé « le caractère étrange de cette affection, liée à un être vivant qui ne paraissait pas y participer, alors que dans tous les cas analogues, l'animal utile à la conservation du virus constitue, en même temps le réservoir au moins ordinaire du virus ».

VELU, BALOZET et ZOTTNER d'une part, CH. NICOLLE et ANDERSON d'autre part, sont parvenus récemment à montrer que l'inoculation d'un porcelet déterminait chez cet animal une maladie du type « inapparent et invisible », c'est-à-dire sans symptômes cliniques et au cours de laquelle l'examen du sang à l'ultra microscope était constamment négatif. La réceptivité du porc était certaine cependant, le sang de cet animal et par la suite son cerveau s'étant montrés nettement virulents pour le cobaye.

La connaissance de ce fait dont la nature offre de multiples exemples est capitale pour le dépistage des réservoirs de virus. Se limitant au thermomètre et à l'ultra microscope, le chercheur ris-

qu'il faut d'aboutir à des conclusions erronées. Il ne doit pas oublier que la forme invisible du spirochète se rencontre à la fois chez vertébrés et invertébrés et toujours contrôler le résultat de ses premières investigations par l'inoculation de l'animal réactif du groupe.

A partir de cette donnée, on a pu mettre en évidence le rôle de réservoir assuré naturellement par de nombreuses espèces animales à première vue réfractaires et dont l'importance est cependant considérable.

Pour donner une idée de leur multiplicité, nous groupons dans un tableau d'ensemble les différents réservoirs de virus identifiés aux côtés des spirochètes et des agents transmetteurs naturels :

VIRUS RECURRENTS A POUX

TYPES :

Spirochaeta obermeiri = *recurrentis*

« *berbera*

« *aegypta*

« *carteri*

Transmetteurs habituels :

pediculus corporis

« *capitis*

Réservoirs de Virus connus :

HOMME,

PUNAISE, cinq mois selon ROSENHOLZ

VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME
NORMALEMENT TRANSMIS PAR TIQUES

SPIROCHAETA DUTTONI ET SES VARIETES

Transmetteurs habituels :

Ornithodoros moubata (Afrique Centrale)

« *erraticus* (Dakar)

« *savignyi* (Côte de Somalis)

Réservoirs de virus :

singes

lapins

RATS SAUVAGES

SOURIS SAUVAGES

MUSARAIGNE

SPIROCHAETA HISPANICUM

Transmetteur habituel :

Ornithodoros erraticus

Transmetteurs occasionnels :

pou

Haemaphysalis inermis

Réservoirs de virus :

RATS

SOURIS

porc

SPIROCHAETA HISPANICUM VARIETES
NORD AFRICAINES

Transmetteur connu :

Ornithodoros erraticus

Transmetteurs possibles :

Ornithodoros savignyi

Ornithodoros normandi

Réservoirs de virus :

porc
PORC EPIC
hérisson
CHACAL
RENARD
lapin
belette
mérion
RATS
SOURIS
écureuil de gétulie
chien
âne
cheval

(NICOLLE, DELANOE, VELU, BLANC)..

SPIROCHAETA PERSICA

Transmetteur connu :

Ornithodorus Crossi

Réservoir de virus connu :

lapin (Moskwin).

TREPONEMA VENEZUELENSE

Transmetteurs : *Ornithodorus venezuelensis*

« *talaje*

Réservoirs de virus :

RATS
SOURIS

(BRUMPT)

SPIROCHAETA NOVYI = *SP. TURICATAE*

Transmetteur :

Ornithodorus turicata

Réservoirs de virus :

ECUREUIL
SINGE ECUREUIL
opposum
armadillo
veau
cheval
RATS
SOURIS

Ainsi des carnivores, des rongeurs, des insectivores, jouent dans la nature le rôle de réservoirs de virus. La multiplicité de ces espèces tient au manque de spécificité de l'ornithodore dans son parasitisme. La tique ne voit, dans les différents vertébrés qu'elle pique, que de simples fournisseurs de sang. On comprend dès lors comment l'homme peut être quelquefois intéressé et pourquoi les réservoirs de virus varient avec la faune particulière à chaque région.

La conservation du virus à tiques est donc assurée de larges réserves. Ce n'est pas faute de réservoirs de virus que cette maladie disparaîtra et pour être vraiment efficace, ce n'est pas sur ce point particulier que devra porter la prophylaxie.

Conclusions

Que de chemin parcouru depuis 1900, mais aussi que de points encore mal explorés offre toujours à l'expérimentation le chapitre si vaste et si captivant des fièvres récurrentes !

Phénomène de la récurrence, persistance du spirochète au niveau des centres nerveux d'un organisme en parfait état d'immunité, conservation naturelle du virus mondial, constituant, pour ne citer que ceux-là, autant de problèmes qui demeurent entiers.

Pourtant apparaît déjà, à la faveur des dernières acquisitions, la grande parenté, pour ne pas dire l'origine commune, des fièvres récurrentes.

Si, comparées à la récurrente mondiale, les fièvres à tiques ont une durée plus longue, un plus grand nombre d'accès, une gravité plus accusée, si leur pouvoir pathogène pour l'homme « leur donne un air de famille », c'est sans doute qu'elles ont conservé leur transmetteur originel : l'ornithodore. S'adaptant ensuite au pou, le virus récurrent a perdu une part de sa virulence et s'est composé une figure nouvelle.

Il est possible avec Ch. NICOLLE de reconstituer les différentes étapes de l'histoire des récurrentes de leur origine à nos jours, certain que nous sommes de reconnaître dans les différentes maladies

qu'on observe de nos jours les témoins contemporains des étapes successives d'une évolution, qui à n'en pas douter, fût telle :

1° Maladie des rongeurs à l'origine.

2° Intervention d'un invertébré spécifique : l'ornithodore.

3° Intrusion occasionnelle de l'homme (cas de la fièvre des tiques).

4° Intervention d'un parasite propre à l'homme (cas de la fièvre espagnole et du pou).

5° Adaptation parfaite du virus au parasite de l'homme qui en assure alors seul la transmission (cas de la fièvre mondiale).

Une autre idée se dégage encore nettement de cette étude, c'est que l'homme n'est « qu'un accident, un cul de sac dans l'histoire des fièvres récurrentes ».

On a trop tendance à croire que le sort des maladies qui frappent l'homme est nécessairement lié à lui. L'exemple de fièvres récurrentes, dont le virus vit et se perpétue en dehors de l'être humain chez tiques et réservoirs de virus, montre particulièrement bien qu'il en est souvent tout autrement.

L'homme n'est qu'incidemment atteint et si, à partir de ce fait banal en soi, les fièvres récurrentes ont connu une rapide fortune, elles le doivent à l'adaptation de leur virus au pou, lequel lié à l'homme dans tous ses déplacements, a donné une expansion mondiale à une affection qui serait sans doute encore localisée aux gîtes à ornithodores.

Bibliographie

A

- ADANT — Au sujet d'un spirochète isolé chez un rat du Katanga et pathogène pour l'homme. (*Ann. Soc. Belge de Méd. trop.* 30 Octobre 1932, Vol. 12 p. 259).
- ANDERSON — Complément à l'étude du pouvoir pathogène du virus de Sidi-Salem, Sensibilité du renard et du chacal (*Archives Inst. Pasteur. Tunis, Décembre 1931*, Vol. 20 p. 315).
- ANDERSON et WASSILIEFF — Note sur un nouveau spirochète récurrent pathogène pour l'homme, rencontré chez *Ornithodoros erraticus* du Sud Tunisien (*Comp. rend. Soc. Biol.* 1933, Vol. 113, p. 1408).
Sur un nouveau spirochète récurrent du type hispanicum rencontré chez *O. erraticus* du Sud Tunisien (*Arch. Inst. Pasteur. Tunis*, Nov. 1933, Vol. 22 p. 350).
- ARAVANTINOS — Le rôle de la rate dans la fièvre récurrente. (*Ann. Inst. Pasteur, Juin 1919*, Vol. 33 p. 425).
- ARDIN-DELTEIL et DERRIEU — Note sur l'existence chez l'homme de formes évolutives du spirille de la fièvre récurrente. (*Bull. Acad. de Méd.* 23 Mars 1920, Vol. 83, p. 286).
- ARISTOWSKY et HOELTZER — Ueber die pathogenität unserer kulturen der *Spirochaeta obermeieri*. (*Klin. Méd. Woch.* 22 Octobre 1926, Vol. 5, p. 2024).
- ARISTOWSKY et WAINSTEIN — Rekurrens schutzimpfungsversuche am menschen. (*Ztschr. f. immunitäts. u. exp. Ther.* 1929, Vol. 63, p. 240).

- ARNOULT — Du typhus à rechutes. Epidémie observée au pénitencier d'Aïn El Bey. (*Arch. gen. Méd. et Pharm.* 1867, fasc. 1, p. 695 et fasc. 2, p. 50).
- AZNAR — Algunas investigaciones clinicas y experimentales sobre la fiebre recurrente espanola (*Arch. del Inst. Nacio. de Higiene- Alfonso XIII* 1926. Vol. 4, p. 121).

B

- BALFOUR — Spirochaetosis of Sudanese fowls. (3d report of. the welcome. res. lab. p. 38).
The rôle of the infective granules in certain protozoal infections as illustrated by the spirochaetosis of Sudanese fowls. (*Jl. of. trop. Méd. and Hyg.* Vol. 14).
A contribution to the life history of spirochaetes. A reply to Dr. Gleitsman. (*Cent. f. Bakt* 4 Août 1913).
- BATES, DUNN, St. JOHN — Relapsing fever in Panama. The Human tick : *Ornithodoros talaje* demonstrated to be the transmitting agent of the relapsing fever in Panama by Human experimentation. (*Am. Jl. trop. Méd. Juillet* 1921, Vol. 1 p. 183).
- BERNSTEIN — La fièvre récurrente à Odessa (*Gaz. Méd. de Paris*, 15 Juillet 1865).
- BEUNDERS et VAN THIEL — Untersuchungen ueber die persistenz von *Spirochaeta duttoni* in maüsegehirnen bei experimenteller febris recurrens. (*Ztschr. Hyg. u. infect.* Nov. 1932, Vol. 114, p. 568).
- BILLET — Un cas de typhus récurrent à Constantine (*Arch. de Méd. et Pharm. milit.* 1902, p. 228).
- BLAIZOT — Etude sur la spirochètose des poules produite par *Spirochaeta gallinarum*. La maladie chez les poussins. Modification de la virulence du parasite par passages directs. (*Comp. rend. Soc. Biol.* Vol. 68).

- Recherches sur la spirochétose des poules. (*Arch. Inst. Pasteur, Tunis* 1910).
- BLANC — Les spirochètes. Contribution à l'étude de leur évolution chez les Ixodidae (*Thèse Paris* 1911).
- BLANC, NOURY et FISHER — Le rat gris : *Mus norvégicus*, réservoir de virus de la fièvre récurrente hispano africaine. (*Bull. Acad. de Méd.* 25 Avril 1933, Vol. 109, p. 587).
- BLANC, NOURY, BALTAZARD et FISHER — Présence chez le pou de l'écreuil de Gétulie d'un virus récurrent, type hispano africain, pathogène pour l'homme et le cobaye. (*Comp. rend Acad. des Sciences* 16 Août 1933, Vol 197, p. 496).
- BLIESENER — Ueber febris recurrens. (*Disser Berlin* 1873).
- BORREL et MARCHOUX — Argas et spirilles. (*Comp rend. Soc. Biol.* Vol. 58).
- BRANDES — Argas reflexus as gegentlicher parasit des Menschen. (*Centr. f. Bakt.* Vol. 22).
- BREINL — On the morphology and life history of *Spirochaeta duttoni*. (*Ann. trop. Méd. Liverpool.* Vol 1).
- BREINL et KINGHORN — An experimental study of the parasite of African tick fever. (*Liverpool. School of. trop. med. mem.* Vol. 21, 1956).
- BRIGGS — Relapsing fever in California. *Jl. Am. Med. Assoc.* 16 Sept. 1922, Vol. 79, p. 941).
- BRUMPT — Transmission du *Treponema crocidurae* par deux ornithodores différents (*O. Moubata* et *O. maroccanus*). (*Comp. rend. Acad. des Sciences Déc.* 1926, Vol. 183, p. 1139).
- Etude de la fièvre récurrente sporadique des Etats Unis transmise dans la nature par *Ornithodoros turicata*. (*com. rend. Soc. Biol.* 1933, Vol. 113, p. 1366).
- Etude du *Spirochaeta turicatae*, n. sp. agent de la fièvre récurrente sporadique des Etats Unis transmise par *O. turicata*. *Ibidem.* 1933, Vol. 113 p. 1369).
- Essai de transmission par l'*Ornithodoros turicata* d'une souche de *Spirochaeta novyi* ayant subi plus

plus de 3.000 passages sur rats, (*Ibidem.* 1934, Vol. 15, p. 600).

Hémopéritoïne chez les cobayes infectés par le spirochète de la fièvre récurrente du Turkestan. (*Bullet. Soc. Patho. exot.* 13 Juin 1934, Vol. 27, p. 510).

BRUYNOGHE et DUBOIS — Recherches sérologiques dans la fièvre récurrente humaine. (*Comp. rend. Soc. Biol.* 26 Avril 1927)..

BUEN (de) — Estado actual de nuestros conocimientos sobre de la fiebre recurrente espanola (*Arch. del. Inst. Nac. de Hyg. Alfonso XIII*, Vol. 4, p. 143).
Note préliminaire sur épidémiologie d'une fièvre récurrente à tiques en Espagne. (*Bull. Acad. de Méd.* 16 Mars 1926, Vol. 95, p. 294).

Note préliminaire sur l'épidémiologie de la fièvre récurrente espagnole. (*Ann. Parasit. hum. et compar.* 1er Avril 1926. Vol. 4, p. 185).

La espiroquetosis espanola. (*Rev. San. e. Hig. publica.* Novembre 1932, p. 1033).

C

CARLISLE — Deux cas de fièvre récurrente. Distribution géographique actuelle dans le monde. (*The Journal of infect. dis.* Mai 1906).

CARTER — The presence of *Spirochaeta duttoni* in ova of *Ornithodoros moubata*. (*Ann. of. trop. med. and Parasit.* Vol. 1, p. 157).
In Medico Chirurgical transact 1880, Vol. 45.

CHAPCHEFF — Les détails de la transmission de la fièvre récurrente européenne par les poux. *Bull. Soc. Patho. exot.* 14 Janvier 1925, Vol. 18 p. 97

CLARK, DUNN et BENAVIDES — Experimental transmission to man of a relapsing fever spirochaete in a wild monkey of Panama (*Leontocebus geoffroyi*) *Am. Jl. trop. med.* Juillet 1931, vol. 11 p. 243.

COLEMAN — Relapsing fever in California I. The experimental disease. *Jl. infect. diseases*, Nov, Déc. 1933 Vol. 53, p. 337.

Relapsing fever in California. II. The immunity. *Ibidem*. Janv. Fevr. 1934, Vol. 54, p. 1.

Relapsing fever in California. III. The carrier condition ; Epidemiology. IV, cross immunity : susceptibility of Sierra golden mantle ground squirrels. *Ibidem*. Mai, Juin 1934, Vol. 54, p. 295.

GRAIGIE — Notice on a febrile disorder which as prevailed at Edimburg during the summer of 1843. *Edimburg. med. Journ.* 1843.

CUBONI — Sur le pouvoir spirochéticide du sérum de sang de quelques animaux. *Bol. sezione. Ital. soc. internazionaz. di Microbiol.* Déc. 1929, vol. 1, p. 274.

CUNNINGHAM — Serological observations on relapsing fever in Madras. *Trans. Roy. Soc. trop. med. and Hyg.* 19 mars 1925 et 21 mai 1925 p. 11 et 33.

CUNNINGHAM, THEODORE et FRASER — Further observations on indian relapsing fever. Part I, types of spirochaetes founds in experimental infections. *Indian Journ. med. resear.* Juillet 1934, p. 105.

D

DARLING — The rat as a disseminator of relapsing fever of Panama. *Jl. Med. assoc. Septemb.* 1922, Vol. 79, p. 810.

DELANOE — Contribution à l'étude du spirochète marocain. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis.* Juin 1929, Vol. 18, p. 133.

Contribution à l'étude du spirochète de l'ornithodore des terriers du Maroc. *Ibidem*, Nov. 1929, Vol. 18, p. 272.

Le rôle du porc épic comme réservoir de virus du spirochète marocain. *Comp. rend. Acad. des Sciences*, 29 Décemb. 1930, Vol. 191, p. 1481.

Sensibilité du renard au spirochète marocain. Le renard réservoir de ce spirochète. *Ibidem* 12 Janvier 1931, Vol. 192, p. 116.

- Le mérion, réservoir de virus du spirochète marocain. *Ibidem*. 7 Avril 1931 Vol. 192, p. 859.
- Contribution à l'étude du pouvoir pathogène du spirochète marocain *Sp. hispanicum*, var *maroccanum*. *Arch. Inst. Pasteur. Tunis*. Vol. 20, 1931, p. 274.
- Au sujet des échecs de transmission du spirochète marocain par les ornithodores adultes (*O. erraticus*), non infectants d'emblée. *Ibidem*. Vol. 20 p. 283.
- Le réservoir de virus du spirochète marocain, *Sp. hispanicum*, var. *maroccanum*. *Ibidem*. Vol. 20, p. 286.
- Le chacal et le hérisson, réservoirs de virus du spirochète marocain. *Comp. rend. Acad. des Sciences* 14 Sept. 1931. Vol. 193, p. 450.
- Une observation d'infection naturelle du chacal due au spirochète marocain particulièrement longue. *Bull. Soc. Patho. exot.* 9 nov. 1932, vol 25 p. 944.
- L'écureuil de Gétulie : *Atlantoxerus getulus*, est il un réservoir de virus du spirochète hispano-marocain, *Sp. hispanicum* Nicolle. Anderson 1928 *Ibidem*. Vol. 26, p. 1244.
- La belette : *Putorius vulgaris*, réservoir du spirochète marocain. *Ibidem*. Vol. 25, p. 1249.
- DONITZ — Rôle de l'argas (Die wirtschäftlich, Witzigen, zecken. Leipzig, 1907, p. 99).
- DSCHUNKOWSKY — Das rückfallfieber in Persian *Deuch. med. woch.* 27 février 1913, vol. 39.
- DUBOIS — Pluralité des souches chez *Spirochaeta duttoni*. *Comp. rend. Soc. Biol.* 1er Mai 1931, Vol. 106, p. 1294.
- DUNN — The tropical bedbug in relation to the transmission of relapsing fever in Panama. *Am. Jl. trop. Med. Baltimore*. Juillet 1923, Vol. 3, p. 345.
- DUNN et CLARK — Note on relapsing fever in Panama with special reference to animal hosts. *Ibidem*, Mars 1933, Vol. 13, p. 201.

DUNMLER — Ueber die oberschlesische epidemie. *Virchow's archiv* 1849.

DURIEUX — Cas de fièvre récurrente observés à Dakar et dans les environs. Découverte de l'ornithodore agent de transmission de l'infection. *Bull. Soc. Patho exot.* 13 Janvier 1932. Vol. 25, p. 13.

DUTTON et TODD — Nature de la tick fever dans la région orientale de l'état libre du Congo. *Brit. med. Journ.* 11 nov. 1905 et *Mem. Liverp. Sch. trop. med.* 15 Août 1905.

A note on the morphology of *Spirochaeta duttoni*. *The Lancet*. Nov. 1907.

F

FANTHAM — Spirochaetes and their granule phases. *British Med. Journ.* 18 Mars 1918, p. 409.

FRAENKEL — Ueber die spirillen des zeckenfiebers. *Munch. Med. Woch.* 1907. *Hyg. Rundschau* 1907. *Cent. fur Bakt* 1908.

FRIANT et CORNET — Quelques cas de typhus récurrent dans le département de Constantine. *Ann. Méd. et Pharm. milit.* 1902, p. 228. *Ibidem* 1904, p. 421.

FRIDKIN — La fièvre récurrente et les spirilloses en général. *Thèse Paris* 1905.

G

GRAHAM - SMITH — Recherches expérimentales sur la spirillose humaine. *Ann. Inst. Pasteur.* 1910, p. 376

GRIESENGER — Beobachtungen uber die Krankheiten Von Egypten. *Arch. f. Phys. Heilkunde* 1853 et in *Traité des maladies infectieuses* 1877.

GUERARD — Epidémie de typhus récurrent observée à la mechta d'Ain-Smaïn. *Bull. med. de l'Algérie* 1904, p. 13.

H

- HATT — Observations sur l'évolution des spirochetes des fièvres récurrentes chez les ornithodores. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, Nov. 1929, Vol. 18, p. 258.
- HENDERSON — On some of the characters which distinguish the fever at present epidemic from typhus fever. *Edimburg Journal* 1843.
- HEYDENREICH — *St Petersburg. Med. Wochensch* 1876. *Inaug. dissert. St. Petersburg*.
- HIROKI — Experimentelle untersuchung ueber die persistenz der recurrenspirochaeten im gehirn. *Journ. Orient. Med.* 1932, Vol. 17, n° 2, p. 11 et n° 3 p. 21.
- HOFFMANN — Die immunitätserscheinungen bei der tropischen spirochaeten krankheiten. *4th. Congress of the far eastern assoc. of trop. med. Batavia* 1921 p. 42.
- HOFFMANN et PROWAZEK — *Centralblatt für Bakt.* Vol. 41
- HORNUS — Note au sujet de la fièvre récurrente marocaine. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, Décemb. 1928, Vol. 17, p. 327.
- HORRENBERGER — Deuxième cas de fièvre récurrente hispano - africaine observé en Algérie. *Bull. Soc. Patho. exot.* 11 Octobre 1933, Vol. 26, p. 993.

J

- JACKSON — *Edimburg Journal* 1844.
- JAHNEL — Ueber das verhalten der geißeliegelspirochäten zum zentral nervensystem. *Ztschr. f. Hyg. u. inf.* 15 Septembre 1931, Vol. 112, p. 613.
- JAHNEL et LUCKSH — Ueber das vorkommen der *Spirochaeta obermeiri* in der hirnschubstanz des menschen. *Med. Klin.* 30 Décembre 1927, Vol. 23 p. 200
- JAKIMOW — Versuche passiver immunisierung bei experimentellen rekurrens. (Résumé en Allemand). *Ztschr. f. Immunität. u. exp. therap.* 1929, p. 288.

JANCSO — Experimentelle untersuchungen bezüglich der Rezidive des Rückfallfiebers, *Centr. f. Bakt.* 31 Juillet 1928 Vol. 81, p. 457.

K

KALAJEW — Ueber die natur der Immunität bei rückfall fieber, *Giorn. di Batt. e. immunol.* Juillet 1931 Vol. 7, p. 184.

KARLINSKY — Zur kenntnis des fieberhaften icterus *Fortschr. dev. med.* 1890 et 1891.

KEMP, MOURSUND et WRIGHT — Relapsing fever in texas. the identity of the spirochaete, *Am. Jl. trop. med.* Juillet 1933, Vol. 13, p. 425.

Relapsing fever in texas, II The specificity of the vector *Ornithodoros turicata* for the spirochaete, III Some notes on the biological characteristics of the causative organism, *Ibidem.* Mars 1934, Vol. 14 p. 159 et 163.

KLEINE et KRAUSSE — Zur kritik angeblicher entwicklungsformen von rückfallfieber spirochäten in der zecke, *Arch. Schiffs. u. trop. Hyg.* Avril 1932, Vol. 36, p. 190.

Zur ubertragung der rückfallfieberspirochäten durch zecken, *Ibidem* Nov. 1932 vol 36 p. 587.

KOCH — Ueber africanischen recurrens, *Berlin. Klin. woch* 12 février 1904.

KRANTZ — Ueber die heilwirkung des immunserums beim experimentellen recurrens, *Arch. f. Dermat. u. syph.* 21 nov. 1932, Vol. 167, p. 136.

KRITSCHESKY — Die experimentellen Grundlagen der lehre von den neurotrophen und Somatropen Rassen der Spirochäten. (*Commissariat de l'éducation, Moscou Klin Woch*, 16 Juillet 1927, Vol. 6 p. 1370.

KRITSCHESKY et DVOLAITSKAYA - BARISCHEWA *Ornithodoros papillipes* bir, als übertrager von spirochäten des rückfallfieber unter experimentellen bedingungen *Zent. f. Bakt.* 1931, Vol. 121, p. 421.

KRITSCHIEWSKY et RUBINSTEIN — Ueber die natur der immunität bei rückfallfiebers. (*Commissariat de l'éducation. Moscou*) *Ztschr. f. immunitats, u. exp. ther.* 1934, Vol. 71, p. 372.

KRITSCHIEWSKY et SINJUSCHINA — Ueber die natur der immunität bei rückfallfiebers. (*Commissariat de l'éducation. Moscou*). *Krankheitsforschung* April 1934, Vol. 9 p. 139.

KROO — Beitrag zur biologie der rekurrenzspirochäten. *Klin. Woch* 9 Juillet 1925, Vol. 4, p. 1355.

Zur frage der persistenz der spirochäten bei experimentellen rekurrenz. *Deut. Med. Woch.* 13 Août 1926, Vol. 52, p. 1375.

KUDICKE, FELDT et COLLIER — Untersuchungen ueber die spirochäten aus blut und liquor von rekurrenzkranken und ueber die Heilungsvorgänge beim recurrenz. *Ztschr. f. hyg. u. infekt* 7 avril 1924, Vol. 102, p. 135.

L

LAFFORGUE — De l'existence de la spirillose humaine en Tunisie. *Soc. de Biol. et Soc. Med. des hopit. de Paris* 23 Juillet 1903. *Soc. de Med. Milit. Franc.* 22 Juillet 1909.

LAGRANGE — Etude sur la phase nerveuse de la fièvre récurrente expérimentale à *Spirochaeta duttoni*. *Bull. Soc. Patho. exot.* 12 Nov. 1931. Vol. 24, p. 804.

LAIGRET et FRIED — Un cas tunisien de fièvre récurrente hispano africaine. *Tunisie Med.* Février 1932. Vol. 26, p. 73.

LAPIDARI et SPARROW (Helen) — Sur la culture des spirochètes des fièvres récurrentes. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis.* Sept 1928. Vol 17, p. 191.

LASNET — Communication sur la marche de la fièvre récurrente en Afrique Centrale. *Bull. Acad. de Med.* 22 Juillet 1930. Vol. 104, p. 112.

La fièvre récurrente à poux en Afrique Française
Ann. de Med. et Pharm. Colon. Juillet, Août, Sept.
 1930. Vol. 119, p. 408.

LEBDJEWA — Die elektive lokalisation der rekurrens-
 spirochäten im nervengewebe (*Commissariat de
 l'éducation Moscou, Arch. f. Dermat. u. syph.* 4
 Juillet 1927, Vol. 153, p. 531.

LE CHUITON — Etude sur les fièvres récurrentes à spi-
 rochètes. A propos d'un cas de fièvre récurrente
 espagnole constaté en Tunisie. *Arch. de Med. et
 Pharm. Navales.* Juillet, Août, Sept. 1931. Vol 121
 p. 357.

LEGER et BEDIER — Passage du *Spirochaeta crocidurae*
 à travers le placenta. *Comp. rend. Soc. de Biol.*
 21 Octobre 1922. Vol. 87, p. 949.

LEGGE — Relapsing fever : A new etiological observation
 with case report of a field worker. *California and
 West. Med.* Mai 1933. Vol. 38, p. 370.

LEISHMAN — *In: British med. Journ.* Sept. 1901.

Preliminary note on the experiments in connec-
 tion with the transmission of tick fever. *Journ.
 Roy. Arm. Med. corps.* Vol. 12.

Observations on the mecanism of infection in tick
 fever and the hereditary transmission of *Spiro-
 chaeta duttoni* in the tick. *Trans of. the. soc. of.
 trop. med. a. hyg.* Vol 3.

LEMAIRE — Sur le virus de la fièvre récurrente observée
 à Alger en 1910, *Bullet. Méd. de l'Alg.* 1912, p. 121
 et *Comp. rend. Soc. Biol.* 1911, p. 1005.

Petite épidémie de typhus récurrent observée à
 Alger en 1910. *Bull. Soc. Patho. exot.* 12 JuiHet
 1911 p. 435.

LEVADITI — Culture du spirochète de la tick fever.
Comp. rend. Soc. Biol. 7 Avril 1906. *Comp. rend.
 Acad. des Sciences* 14 mai 1906

Fièvres récurrentes. *In : Traité d'Hygiène, Chan-
 temesse et Mosny* 1911 (fasc 17).

- LEVADITI** et **MANOUELIAN** — Recherches sur la spirillose provoquée par le spirille de la tick fever. *Comp. rend. Soc. Biol.* 8 octobre 1906.
- LEVADITI** et **ANDERSON** — Neurotropisme du *Spirochaeta duttoni*. *Comp. rend. Acad. des Sciences* 5 Mars 1928, Vol. 186, p. 653.
- LEVADITI**, **ANDERSON**, **SELBIE** et Melle **SCHOEN** — présence du spirille de la fièvre récurrente (*Sp. duttoni*) dans le cervaux des animaux immuns. *Bull. Acad. de Méd.* 24 Déc. 1929, Vol. 102, p. 705.
- LEVADITI**, **MARIE** et **LEPINE** — Mécanisme de l'immunité dans la fièvre récurrente de l'homme. *Comp. rend. Soc. Biol.* 13 nov. 1931, Vol. 108, p. 659.
- LUENGO** — La fièvre récurrente en Espagne. *Bull. off. Inst. Hyg. publi.* Juillet 1927, Vol. 19, p. 931.

M

- MACKIE** — A preliminary note on Bombay spirillar fever. *The Lancet* 21 Sept. 1907.
- The part played by *Pediculus corporis* in the transmission of relapsing fever. *British med. Journ.* 14 Déc. 1907.
- The body louse (*Pediculus vestimenti*) as a disease carrier. The body louse as carrier of relapsing fever. *Proceeding of the third meeting of the general malaria committee held at Madras* 18-19-20 nov. 1912.
- Relapsing fever in Meru. *Kenya and East African Med. Journ.* Juillet 1927, Vol. 4, p. 121.
- MAMOUROWSKY** — *Mediz. Rundschau*. 1892, Vol. 43.
- MANTEUFFEL** — Experimentelle untersuchungen zur epidemiologie des europäischen ruckfallfieber. *Arb. a. Kais. gest.* Vol. 29, 1908 et *Cent. f. Bakt.* Vol. 42, 1909.
- MARCHOUX** et **SALIMBENI** — La spirillose des poules. *Ann. Inst. Pasteur.* Vol. 17, 1903.

MARCHOUX — Contribution à l'étude de la spirillose des poules, *Ibidem*, Vol 18, 1904.

Culture du spirille de la fièvre récurrente africaine de l'homme, *Comp. rend. Ac. des Sciences*, Mai 1906.

Instabilité de la virulence des spirilles et sa fixation par l'hôte invertébré, *Comp. rend. Soc. Biol.* 12 octobre 1907.

MARCHOUX et COUVY — Argas et spirochètes, *Bull. Soc. exot.* Vol. 5, Déc. 1912.

Argas et spirochètes (Premier mémoire) *Ann. Inst. Pasteur* vol 27 n° 6 juin 1913.

Argas et spirochètes (Deuxième mémoire), *Ibidem*. Vol. 27 (n° 8°).

MARCHOUX et CHORINE — Culture de formes invisibles du spirochète des poules, *Comp. rend. Acad. des Sciences* 7 mars 1932, Vol. 194, p. 917.

Culture du spirochète des poules, Virus visible et invisible. *Ann. Inst. Pasteur*, oct 1933 vol 51 p. 477.

MARZINOWSKY — Ueber das zecken rükfallfieber. *Arb. a. d. Gebiet. d. Auslandskunde. Hambourg. Univ.* Vol. 26, p. 314.

MAS DE ALAYA — Estudio clinico de la fiebre recurrente espanola (230 observaciones). *Medicina paises calidos Madrid*, Sept. 1931, p. 369.

MATHIS et LEGER — Recherche sur le spirochète de la fièvre récurrente au Tonkin. *Bull. Soc. Medico. Chir. de l'Indo-chine*, 1910.

MATHIS et GALOWAY — Culture in vitro du spirochète de la musaraigne. *Comp. rend. Soc. Biol.* 22 oct. 1926, Vol. 95, p. 978.

MATHIS — Réceptivité des animaux de laboratoire vis à vis du spirochète récurrent humain de Dakar, *Bull. Soc. Path. exot.* Oct. 1927. Vol. 20, p. 826.

Immunité conférée à la souris grise par diverses souches de virus récurrents humains isolés à Dakar, *Ibidem*, 14 Déc. 1927. Vol. 20, p. 1038.

- Identité du spirochète de la musaraigne et du spirochète récurrent humain Dakarois. *Comp. rend. Acad. des Sciences* 3 Janvier 1928. Vol. 186, p. 46.
- Transmission expérimentale du virus de la musaraigne par le pou, *Ibidem*. 16 Janvier 1928, Vol. 186 p. 177.
- Transmission expérimentale au singe du spirochète de la musaraigne par le pou, *Bull. Soc. Path. exot.* 8 Février 1928. Vol. 21, p. 173.
- Identité à Dakar du spirochète des rats, du spirochète de la musaraigne et du spirochète récurrent humain, *Ibidem*, 13 Juin 1928. Vol. 21, p. 472.
- Identité du spirochète de la fièvre des tiques (*Sp. duttoni*) et des diverses souches de spirochètes humains Dakarois. *Ibidem* 11 Juillet 1928. Vol. 21 p. 585.
- MATHIS et DURIEUX — Persistance de *Spirochaeta duttoni* variété *crocidurae* dans le cerveau et dans la rate de la souris infectée expérimentalement. *Ibidem*, Oct. 1930, Vol. 23, p. 862.
- MATHIS — Les spirochètoses récurrentes en A. O. F. *Bull. Acad. de Méd.* 13 Oct. 1934, Vol. 106, p. 188.
- MATHIS et DURIEUX — Identité à Dakar de *Spirochaeta duttoni* variété *crocidurae* et du spirochète infectant dans la nature *Ornithodoros erraticus* *Bull. Soc. exot.* 6 Juillet 1932, Vol. 25, p. 843.
- MATHIS, DURIEUX et ADVIER — Transmission naturelle et expérimentale à l'homme du spirochète infectant dans la nature, à Dakar, la tique *O. erraticus* vel. *maroccanus*. *Bull. Soc. Path. exot.* 11 oct. 1933 vol. 26 p. 1094. et *Ann. Inst. Pasteur*. Février 1934, Vol. 52, p. 166.
- MATHIS et DURIEUX — Fréquence à Dakar de la spirochètose récurrente à tiques, *Bull. Acad. de Méd.* 17 avril 1934 p. 528.
- Existence d'un foyer endémique de typhus récurrent à St Louis du Sénégal. *Ibidem* Juin 1934, p. 839.

- MELENEY — The effect of splenectomy on the course of *Spirochaeta recurrentis* infection in squirrels. *Ab. a. d. gebiet d. auslankunde Hamburg Univ.* 1927 Vol. 26, p. 328.
 Relapse phenomena of *Spirochaeta recurrentis*. *Jl. exp. med.* 1er Juillet 1928. Vol. 48, p. 65.
 Suppression of the first attack with subséquent relapse : an immune phenomena in experimental relapsing fever. *Ibidem* 1er Déc. 1928 p. 805.
- MOCZUTOWSKY — Experimentelle studien uber die impfbarkeit typhoser fieber. *Cent. f. med. Wissenchaften* 1876 (D'après Wladimiroff) et *Deut. arch. f. Klin. med.* 1879. Vol. 24.
- MOSKWIN — Uber die rolle der zecke (*Ixodoidea*) *Ornithodoros papillipes* bir Turkestan in der uebertragung des Rückfallfieber. *Ztschr. f. Parasit.* 17 Juin 1929. Vol. 2, p. 73.
- MUHLERS — Vergleichende spirochaeten studien. *Ztschr. f. Hyg.* Vol. 60. 1906.
- MUNCH — *Moskauer Arztliche Anzeiger* 1874.
- MURCHISON — On the appearance of relapsing fever in England. *The Lancet*. Vol. 2, 1869.

N

- NARBONI — Contribution à l'étude de la fièvre récurrente en Algérie. *Thèse Paris* 1912.
- NATTAN-LARRIER — Spirilles de la fièvre récurrente et mouches *Bull. Soc. Path. exot.* 1911 p. 276.
- NETTER — Typhus récurrent in *Traité de Med. Brouardel et Gilbert* 1906.
- NEUFEID et VON PROWAZEK — Ueber die immunitätsercheinungen bei der Spirochaeten Septikämie der Hühner und ueber die frage der Zugehörigkeit der Spirochaeten zu den Protozoen. *Arb. a. d. Kaiser gesundh.* Vol. 25, p. 494.
- NEWSTEAD — On the external anatomy of *Ornithodoros moubata* in the nature of Human tick fever

in the eastern part of the Congo free state. *Liverpool. sch. of trop. med.* Vol. 17, p. 21.

NICOLLE et BLAIZOT — Réceptivité des animaux de laboratoire au spirochète de la fièvre récurrente de l'Afrique du Nord. *Bull. Soc. Path. exot.* 13 Déc. 1911 p. 658.

Nouveau point de l'étude expérimentale du spirochète de la fièvre récurrente nord africaine. Réceptivité du lapin. *Ibidem*. Juillet 1912. Vol. 5, p. 472.

Recherches sur la fièvre récurrente. Nouveaux points de l'étude expérimentale de la fièvre récurrente de l'Afrique du Nord. *Arch. Inst. Pasteur. Tunis* 1912 p. 201.

NICOLLE, BLAIZOT et CONSEIL — Etiologie de la fièvre récurrente. Son mode de transmission par le pou. Conditions de la transmission de la fièvre récurrente par le pou. *Ibidem* 1912 p. 110.

NICOLLE et BLAIZOT — Etudes sur la fièvre récurrente. Nouveaux points de l'étude expérimentale de la fièvre récurrente du nord de l'Afrique. *Ibidem* 1912 p. 201.

NICOLLE, BLAIZOT et CONSEIL — L'épidémie Tunisienne de 1912 et la démonstration expérimentale de la transmission de la fièvre récurrente par les poux. *Ibidem* 1913 p. 1.

Du rôle négatif des poux dans la transmission expérimentale de la fièvre des tiques. *Bull. Soc. Path. exot.* Février 1913. Vol. 6, p. 106.

NICOLLE et BLAIZOT — Courte durée de l'immunité dans la fièvre récurrente expérimentale. valeur nulle de l'épreuve de l'immunité croisée pour la distinction des spirochètes du groupe *Obermeieri* *Ibidem*. 1913. Vol. 6, p. 107.

Deuxième note sur la courte durée de l'immunité dans la fièvre récurrente expérimentale. *Ibidem* Avril 1913. Vol. 6, p. 242.

NICOLLE et BLANC — Les spirilles de la fièvre récurrente sont ils virulents aux phases successives

de leur évolution chez le pou ? Démonstration de leur virulence à un stade indivisible. *Comp. rend. Acad. des Sciences* 15 Juin 1914. Vol. 158, p. 1815.

Etudes sur la fièvre récurrente poursuivies à l'institut Pasteur de Tunis. Deuxième mémoire. *Arch. Inst. Pasteur. Tunis* 1er Déc. 1914. Vol. 9, p. 69.

NICOLLE et LEBAILLY — Contribution à la connaissance de l'évolution des spirochètes de la fièvre récurrente chez le pou (Etude de coupes en série). *Ibidem.* Vol. 11, p. 131.

NICOLLE et CONSEIL — La fièvre récurrente en Tunisie. (Epidémiologie et recherches de laboratoire). *Bull. Off. Int. Hyg. publ.* Déc. 1923. Vol. 15, p. 1590

NICOLLE et ANDERSON — Fièvre récurrente transmise à la fois par Ornithodores et par poux. Etude expérimentale de la fièvre récurrente espagnole. (*Arch. Inst. Pasteur. Tunis*, Vol. 15, 1926, p. 197).

Sur la résistance du porc au virus de la fièvre récurrente espagnole et sur les conditions naturelles d'existence de cette maladie et d'autres spirochètoses. *Compt. rend. Acad. des Sciences*, 30 Mai 1927. Vol. 184, p. 1305.

Etude comparative de quelques virus récurrents, pathogènes pour l'homme. (*Ibidem.* 23 Mai 1927, Vol. 184, p. 1225 et *Arch. Inst. Pasteur. Tunis*, Juin 1927, Vol. 16, p. 123).

NICOLLE — L'évolution des spirochètes et le mécanisme de la crise dans les spirochètoses. (*Ibidem.* Juin 1927. Vol. 16, p. 207).

NICOLLE, ANDERSON et COLAS-BELCOUR — Sur un nouveau spirochète sanguicole pathogène (*Spirochaeta normandi*) transmis par un ornithodore : *Ornithodoros normandi* hôte des terriers de rongeurs nord-africain (*Compt. rend. Ac. des Sc.* 1er Août 1927, Vol. 185, p. 334 et *Arch. Inst. Pasteur. Tunis*, Sept. 1927. Vol. 16, p. 219).

NICOLLE et ANDERSON — Transmission du spirochète de la musaraigne par *Ornithodoros moubata* et

mécanisme de la transmission des spirochètes récurrents par les tiques. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis* Sept. 1927. Vol. 16, p. 222 et *Compt. rend. Acad. des Sc.* 3 Août 1927. Vol. 185, p. 373).

Sur l'origine des fièvres récurrentes humaines. (*Bull. Inst. Pasteur*, 15 Août 1927. Vol. 25, p. 657).

Transmission expérimentale du spirochète de la fièvre récurrente espagnole par *Ornithodoros moubata* et mécanisme de cette transmission. (*Compt. rend. Acad. des Sc.* 22 Août 1927. Vol. 185 p. 443 et *Arch. Inst. Pasteur. Tunis*, Sept. 1927. Vol. 16, p. 225).

Sur la présence au Maroc du spirochète de la fièvre récurrente espagnole. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 11 Avril 1928. Vol. 186, p. 991 et *Arch. Inst. Pasteur. Tunis*. Juin 1928. Vol. 17, p. 83).

Sur un nouveau spirochète récurrent pathogène pour le cobaye : *Spirochaeta sogdianum* transmis par *Ornithodoros papillipes*. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 29 Octobre 1928. Vol. 187, p. 746).

NICOLLE, ANDERSON et COLAS-BELCOUR — Premiers essais d'adaption du spirochète des poules à divers ornithodores. (*Arch. Inst. Pasteur. Tunis*. Mars 1929. Vol. 18, p. 53).

NICOLLE et ANDERSON — Adaption expérimentale de spirochètes récurrents à des ornithodores autres que ceux qui les transmettent dans la nature *Ibidem*. Mars 1929, vol. 18, p. 53).

NICOLLE, ANDERSON et HORNUS — Etude d'un spirochète du groupe *Sp. hispanicum* S. de Buen isolé d'un cas de fièvre récurrente marocaine. (*Ibidem*. Juin 1929, p. 163).

NICOLLE, ANDERSON et COLAS-BELCOUR — Sensibilité du porc épic au spirochète des terriers des petits rongeurs sauvages du maroc : *Sp. hispanicum* var. *marocanum*. (*Ibidem*. 1929, p. 343).

NICOLLE et ANDERSON — Sur la notion d'espèce chez les spirochètes récurrents du Maroc et le rôle

du porc épic dans leur conservation et leur transmission naturelles. (*Ibidem.* 1929, p. 347).

Les spirochètes récurrents marocains du groupe *hispanicum* ne sont pas séparables en espèces. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 18 Nov. 1929. Vol. 189, p. 817).

Indifférence des spirochètes pour leurs hôtes du genre ornithodore. (*Acta. med. Scandinavica* 1929, Vol. 70, p. 392).

NICOLLE, ANDERSON et COLAS-BELCOUR — Sur les rapports du spirochète récurrent marocain : *Spirochaeta hispanicum* var. *maroccanum* avec le porc épic (*Ibidem.* 29 Juillet 1929. Vol. 189, p. 224).

Rôle d'*Ornithodoros erraticus* dans la transmission naturelle de deux spirochètes récurrents. Danger de la propagation de la fièvre récurrente espagnole à L'Algérie et à la Tunisie. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 30 Décembre 1929. Vol. 189, p. 1220).

NICOLLE et ANDERSON — Rapport sur les spirochetes transmises par les tiques. (*Bruxelles Med.* 17 Août 1930. Vol. 10 p. 140 et *Arch. Inst. Pasteur. Tunis.* Décembre 1930. Vol. 19, p. 469).

NICOLLE, ANDERSON et LE CHUITON — Sur l'existence en Tunisie de la fièvre récurrente espagnole. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 26 Janvier 1931. Vol. 192, p. 194).

Sur un cas de fièvre récurrente espagnole observé en Tunisie. (*Arch. Inst. Pasteur. Tunis.* Avril 1931. Vol. 20, p. 1).

NICOLLE et ANDERSON — Sensibilité du porc aux souches africaines de *Spirochaeta hispanicum*. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 25 Janvier 1932. Vol. 194, p. 333)

Nouvelle preuve de la spécificité individuelle des spirochètes de la fièvre récurrente hispano-africaine (*Ibidem.* 9 Mai 1932. Vol. 194, p. 1618).

NICOLLE, ANDERSON et LAIGRET — Etude des trois premiers cas de fièvre récurrente hispano-africaine observés en Tunisie et plus spécialement

- de leurs virus, (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, Juillet 1932. Vol. 21, p. 43).
- NICOLLE, LAIGRET et SICARD — Sur deux nouveaux cas de fièvre récurrente hispano-africaine observés en Tunisie (Cap Bon). *Ibidem*. Avril 1933. Vol. 22, p. 401).
- NOGUE — L'épidémie de fièvre récurrente en A.O.F. (1921-1924). *Ann. de Med. et Pharm. Col.* 1925, Vol. 23, p. 445).
- NOHIRA — An experimental study of the hereditary immunity from relapsing fever. The resistance against infection of the offspring of infected mice 1ère partie. *Japan Med. world*, 15 Mars 1929. Vol. 9, p. 83. 2de partie. *Ibidem* 15 Avril 1929. Vol. 9, p. 119).
- NOVY et KNAPP — *The Journal of the Am. med. assoc.* Janvier 1906.
Studies in spirillum obermeieri and related organism. *Journal of infect. diseases*. 1906.
- NUTTALL — The part played by *Pediculus humanus* in the causation of the disease. (*In. Parasitology Fasc.* 10-1917).
Le rôle pathogène des tiques. (*Bruxelles med.* 12 Oct. 1930. p. 1359).

O

- OBERMEIER — Ueber das wiederkehrende fieber. (*Wirschow's archiv*. 1869).
Vorkommen feinstereigene bewegung zeigender faden im blute von recurrenskranken. (*Centr. f. d. med. Wisench.* 1873 et *Berlin Klin-Woch* 1873).

P

- PANIAGA et SANCHEZ — Breve historia de lá fiebre recurrenente espanola en la provincia de Salamanca

y dos nuevos casos diagnosticados en el dispensario de Ciudad Rodrigo. (*Rev. San. e. Hig. publ.* Sept. 1933, Vol. 8, p. 239).

PAVLOVSKI — *Ornithodoros lahorensis* und das verhältnismis desselben zur übertragung des zecken recurrens. (*Résumé dans « Applied Entomology »* Mai 1933, Vol. 21, p. 97).

PICKOUL — Fièvre récurrente d'Asie Centrale et son agent pathogène, (*Russian, Jl. trop. med.* 1928, Vol. 6, p. 612).

PINO-POU — La fièvre récurrente en général y particulièrement en Venezuela. (*Gac. med. de Caracas* 15 et 31 Mai et 15 Juin 1921. Vol. 28, p. 111, p. 125, p. 139).

Notes sur quelques spirochètoses humaines observées au Vénézuëla. (*Rev. Sud. Am. de Med. et Chirur.* Juin 1930, Vol. 1, p. 585).

PLAUT — Ueber Rekurrensimpfung. (*Deut. Med. Woch.* 6 Mars 1925, Vol. 51, p. 387).

Untersuchungen ueber die rolle der milz fur die aufrechterhaltung isolierten gehirnspirochätose bei recurrens ratten. (*Klin Woch.* 12 Février 1928, Vol. 7, p. 301).

Ueber gelungene reinfektionen mit impfrecurrens und ueber die ursachen der rekurrensimmunität beim menschen. (*Deut Med. Woch.* 16 Mars 1928, Vol. 54, p. 424).

Das nervensystem als bildungsstätte fur antikörper bei rekurrens. (*Wien, Klin-Woch.* 12 Juillet 1928, Vol. 41, p. 1005).

PLAUT et GRABOW — Ueber die rolle der schutzstoffe des blutes für die Kritische beendigung der fieberanfälle und für die entwicklung der immunität bei der impfrecurrens des menschen. (*Ztschr. f. immun. u. exp. Therap.* 1930, Vol. 68, p. 494).

POPOVITCH — Les spirochètes en pathologie humaine. (*Thèse Paris* 1906).

PORTER, BECK et STEVENS — Relapsing fever in California. (*Am. Jl. Publi. health*, Nov. 1932, Vol. 22, p. 1136).

PRIGGE et ROTHERMUNDT — Experimentelle untersuchungen des resurrensspirochäten im gehirn chungen über die persistenz des rekurrensspirochäten im gehirn der maüse. (*Ztschr. f. Hyg. u. infekt.* 30 Janvier 1928, Vol. 108, p. 398).

PROWAZEK — *In (cent. fur. Back.* 1908, Vol. 46).

R

REMLINGER et BAILLY — Principaux modes d'inoculation du spirille de la fièvre récurrente marocaine (*Comp. rend. Soc. Biol.* 15 Nov. 1929, Vol. 102, p. 505).

Animaux réceptifs au spirille de la fièvre récurrente marocaine et animaux réfractaires. (*Ibidem.* p. 508).

Siège du virus récurrent marocain chez les animaux artificiellement infectés. (*Ibidem.* 22 Nov. 1929, p. 548).

Passage de *Spirochaeta hispanicum* var. *marocanum* de 'a mère au fœtus. (*Ibidem.* 6 Décembre 1929, p. 741).

Absence d'immunité héréditaire dans la fièvre récurrente marocaine. (*Ibidem.* 6 Juin 1930, Vol. 104, p. 406).

Comportement de *Spirochaeta hispanicum* var. *marocanum* (souche Tétuan) dans le cerveau des animaux réceptifs et réfractaires. (*Ibidem.* 21 Nov. 1930, Vol. 105, p. 433).

RIGOLLET — Origine du typhus récurrent en A.O. Française. (*Bull. Soc. Path. exot.* 14 Oct. 1925, Vol. 18, p. 679).

ROBLEDO — Fièvre récurrente de Colombie. (*Ibidem.* 10 Mars 1909).

ROSENHOLZ — Die rolle der wanzen in der epidemiologie des rückfallfiebers. (*Commissariat de l'éducation Moscou*). (*Cent. f. Bakt.* 12 Avril 1927, Vol. 102, p. 179).

ROSENHOLZ et GILBERT — Weitere untersuchungen über die rolle der wanzen in der epidemiologie des

rückfallfiebers, (*Ibidem*, 10 Sept. 1927, Vol. 183, p. 348).

ROSS et MILNE — Tick fever. (*British méd. Journ.* 1904).

RUSSEL (Helen) — Human and expérimental relapsing-fever, Accra, Gold Coast 1929-30. (*West. Afric. med. Journ. Lagos*, Janvier 1931, Vol. 4, p. 59).

The pathology of the spleen in relapsing fever. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 30 Nov. 1932, Vol. 26, p. 259).

Experimental relapsing fever Accra 1931. (*West. Afric. med. Journ.* 1933, Vol. 6, p. 36).

S

SAGEL — Ueber die wechselseitigen beziehungen verschiedener recurrenstämme besonders von *Spirochaeta duttoni* und *Sp. berbera* nach neueren erfahrungen und paralytikern : (*Arch. f. schiffs. u. trop. Hyg.*, Août 1930, Vol. 34, p. 429).

St. JOHN et BATES — The relapsing fever spirochète of Panama, Evidence to show that it is a distinct species. (*Am. Jl. trop. med.* Mai 1922, Vol. 2, p. 251).

SAMSONOV — Persian relapsing fever in central Asia. (*Jl. med. de l'Asie Centr. Tashkent*, 1926, vol. 5, p. 249, (Texte Russe avec sommaire Anglais).

SCHAUDINN — In (*Arb. aus. dem. Kaiser. gesundhstamte*, Vol. 20-1904).

SCHNEIDER — In (*Bull. Soc. Patho. exot.* Vol 1-1908).

SERGEANT (E) Fièvre récurrente du Sud Oranais et *Pediculus vestimenti* (*Ibidem*, 1908, p. 174).

SERGEANT (E) et FOLEY — Typhus Algérien, Sa transmission par le pou, Sa guérison par l'arsénoben-zol. (*Comp. rend. Soc. Biol.* 1911, p. 1039).

La spirillose nord africaine et sa transmission par les poux. (*Bull. Soc. Path. exot.* 12 Juillet 1911, p. 440).

SERGEANT (E) Infection de fièvre récurrente par les mu-queuses chez l'homme. (*Comp. rend. Soc. Biol.* 1^o Août 1913, Vol. 75, p. 185).

- SERGEANT (E) et FOLEY — L'épidémiologie de la fièvre récurrente dans l'Afrique du Nord. (*Trans. Roy soc. trop. and Hyg.* 22 Juin 1922. Vol. 16 p. 170).
- SERGEANT (A) — Un nouvel agent de transmission naturel de la fièvre récurrente hispano-africaine : la tique du chien : *Rhipicephalus sanguineus*. (*Comp. rend. Acad. des Sc.* 22 Octobre 1933. Vol. 197, p. 717).
- SERGEANT (A), MANCEAUX et BALLISTE — Premier cas de fièvre récurrente hispano-africaine observé en Algérie. (*Bull. Soc. Path. exot.* 12 Juillet 1933. Vol. 26, p. 906).
- SHELLACK — Versuche zur uebertragung von *Spirochaeta gallinarum* und *Sp. obermeiri*. (*Arb. a. d. Kais.* Vol. 30, Avril 1909).
- SOFIEFF — Vergleichende serologische untersuchungen an stämmer des rekurrensspirochäten. (*Arch. f. Schiffs. u. trop. Hyg.* Juillet 1930. Vol. 34, p. 382).
- SOULIE — Présentation du *Spirochaeta obermeiri* provenant de l'épidémie de La Calle. (*Bull. méd. de L'Algérie*, 1904, p. 129).
- Bactériologie et cytologie du liquide céphalo rachidien de deux cas de fièvre récurrente. (*Ibidem.* 1905, p. 557, et *Comp. rend. Soc. Biol.* 27 Juillet 1907).
- Sur un nouveau cas de spirillose observé à Alger. (*Prov. med.* p. 465).
- SOULIE et GARDON — Fièvre récurrente et paludisme observés chez un européen à l'hôpital civil d'Alger. (*Bull. méd. de L'Algérie* 1905, p. 432).
- SPARROW (Helen), LUMBROSO et LAPIDARI — Etude comparative de quelques spirochètes récurrents par la méthode de l'agglutination. (*Arch. Inst. Pasteur. Tunis.* Décembre 1928. Vol. 17, p. 279).
- STEINER et STEINFELD — Experimentelle untersuchungen zur pathologie und therapie der spirochätenkrankheiten die immunitätsverhältnissé des gehirns und des serums in irhen. (*Klin-Woch* 15

Oct. 1925, Vol. 4, p. 1995, et *Ibidem* 19 Mars 1926. Vol. 5, p. 499).

Experimentelle untersuchungen zur pathologie und therapie der spirochätenkrankheiten zweifeltung und immunität bei experimenteller recurrens. (*Ibidem*, 19 Mars 1926, Vol. 5, p. 499).

T

TALICE — Sur le rôle de *Pediculus vestimenti* dans la transmission de la fièvre récurrente espagnole. (*Ann. Paras. hum. et comp* 1er Mai 1929, Vol. 7, p. 177).

TASHIM-IBRAHIM — Existence de la spirillose humaine à Tripoli de Barbarie. (*Bull. Soc. Path. exot.* 1911, p. 361).

TICTIN — Zur lehre von rückfalltyphus. (*Cent. f. Bakt.* 1897, Vol. 31, p. 179).

TODA et HIROKI — Beiträge zur den studien ueber die persistenz der rekurrensspirochäten imgehirn der mäuse. (*Ztschr. f. imm. exp. ther.* 15 Mars 1934, Vol. 82, p. 1).

TODD — A note on the transmission of spirochaetes. (*Proced. for. exp. Biol. and med.* Avril 1913, Vol. 10, p. 134).

The granules of *Spirochaeta duttoni*. (*Bull. Soc. exot.* Nov. 1919, vol. 12, p. 595).

TODD et WOLBACH. — Concerning the filterability of *Spirochaeta duttoni*. (*Jl. med. res.* Mars 1914, Vol. 30).

TOEPFER — Zur ubertragung des erregers des europäischen rückfallfiebers durch die kleiderlaus. (*Cent. f. Bakt.* 28 Février 1918, Vol. 44, p. 339).

TOURNADE — Rôle protecteur de la rate contre l'infection expérimentale de *Mus decumanus* contre le virus de dutton. (*Comp. rend. Soc. Biol.* 1911, Vol. 71, p. 267).

TOYODA — Ueber die entwicklung von rekurrensspirochäten in der kleiderlaus. (*Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.* 12 Déc. 1913, Vol. 76, p. 313).

V

VAN HOOFF — Conservation du pouvoir infectieux de *l'Ornithodoros moubata* nourri sur reptiles et sur sauriens. (*Bull. Soc. Path. exot.* 14 Mai 1924. Vol. 17).

VEIU, BALOZET et ZOTTNER — Influence de la splénectomie dans l'infection expérimentale par *Spirochaeta hispanicum*. (*Comp. rend. Soc. Biol.* 16 Avril 1931. Vol. 106, p. 890).

Apparition de la virulence du cerveau chez les cobayes inoculés avec le spirochète hispano-marocain. (*Ibidem.* 24 Avril 1931, p. 1089).

Contribution à l'étude expérimentale de *Spirochaeta hispanicum* var. *marocanum*. (*Arch. Inst. Pasteur, Tunis.* Avril 1931. Vol. 20 p. 21).

VITAL et GUEURY — Coexistence de la fièvre récurrente et du typhus exanthématique après la famine de 1867. (*Mem. de med. milit.* 1867, p. 137).

W

WELLER et GRAHAM — Relapsing fever in central Texas. (*Jl. Am. med. assoc.* 13 Déc. 1930. Vol. 95. p. 1834).

WLADIMIROFF Handbuch der path. mikroorganismen. 1903-N° 13 et 14.

WOLBACH — On the filterability and biology of spirochaetes. (*Am. Jl. trop. dis. and prevent. med.* Vol. 2, Février 1915).

Z

ZAROMANO — La fiebre recurrente en la provincia de Tolédo. *La medicina Ibérica* 9 Janvier 1926. Résumé dans Rev. esp. de med. y. chirur. Barcelona. Mars 1926, Vol. 9 p. 146.

Vu :
Le Président de thèse,
G.SENEVET.

Vu :
Le Doyen,
E. LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer :
Alger, le 9 Avril 1935
Le Recteur,
Pour le Recteur :
Le Vice Président du Conseil de l'Université
E. LEBLANC

